Lippincott's
Illustrated
Reviews

علم الأدوية

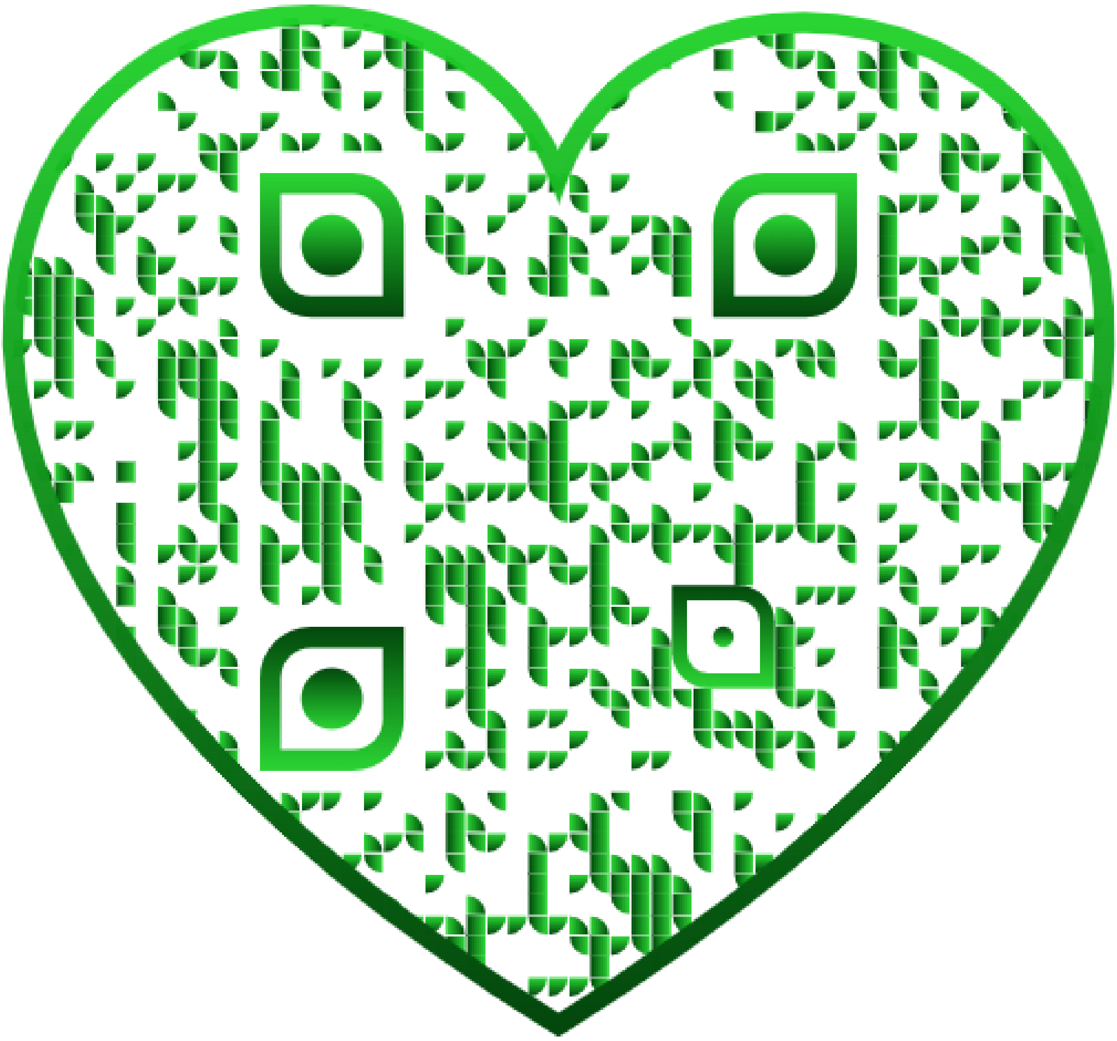
Series Editors:
Richard A. Harvey
Pamela C. Champe

Pharmacology

باللغة العربية

4th edition

Collaborating Editors:
Richard Finkel
Luigi X. Cubeddu
Michelle A. Clark



علم الأدوية

مراجعة مصورة

Lippincott's
Illustrated Reviews:
Pharmacology

علم الأدوية

مراجعة مصورة

Lippincott's
Illustrated Reviews:
Pharmacology

ترجمة وإعداد
الدكتور: حكم الزعيم

Pearls

علم الأدوية - مراجعة مصورة

جميع الحقوق محفوظة لدار اللآلئ©

Tel: +96311/6334848
Fax: +96311/6328223
E-mail: Pearls@mail.sy

بسم الله الرحمن الرحيم
(وقل ربي زدني علماً)

إلى ضياء الحق
إلى من بعثه الله هدىً ورحمة للعالمين

«محمد صلى الله عليه وسلم»

جدول المحتويات

الفصل I: مدخل إلى الفارماكولوجيا ـ علم الأدوية

الفصل 1: الحرائك الدوائية 1
الفصل 2: التداخلات الدوائية مع المستقبلات: الفارماكوديناميكيا 25

الفصل II: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية

الفصل 3: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية 35
الفصل 4: المقلدات الكولينية 43
الفصل 5: المعاكسات الكولينية 55
الفصل 6: المقلدات الأدرينية 65
الفصل 7: المعاكسات الأدرينية 83

الفصل II: الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية المركزية

الفصل 8: معالجة الأدواء التنكسية العصبية 93
الفصل 9: الأدوية الحالّة للقلق والمنومة 105
الفصل 10: منبهات الجملة العصبية المركزية 117
الفصل 11: المبنجات (المخدرات) 127
الفصل 12: الأدوية المضادة للإكتئاب 141
الفصل 13: الأدوية المضادة للذهان 151
الفصل 14: الأفيونات 159
الفضل 15: الصرع 171

الفصل IV: الأدوية المؤثرة في الجملة القلبية الوعائية

الفصل 16: معالجة قصور القلب 183
الفصل 17: الأدوية المضادة للانظيمات 197
الفصل 18: الأدوية المضادة للخنّاق 209
الفصل 19: الأدوية المضادة لارتفاع الضغط 213
الفصل 20: الأدوية المؤثرة في الدم 229
الفصل 21: الأدوية الخافضة لشحوم الدم 249
الفصل 22: الأدوية المدرة للبول 261

الفصل V: الأدوية المؤثرة في الجهاز الصماوي

الفصل 23: هرمونات النخامى والدرق 275
الفصل 24: الأنسولين وخافضات سكر الدم 285
الفصل 25: الأستروجينات والأندروجينات 299
الفصل 26: الهرمونات الستيرويدية القشرية الكظرية 311

الفصل VI: الأدوية المؤثرة في الأجهزة العضوية الأخرى

الفصل 27: الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس 319
الفصل 28: الأدوية الهضمية والأدوية المضادة للإقياء 329
الفصل 29: علاجات أخرى 341

الفصل VII: أدوية المعالجة الكيميائية

الفصل 30: مبادئ المعالجة المضادة للمكروبات 347
الفصل 31: مثبطات تركيب جدار الخلية 359
الفصل 32: مثبطات تخليق البروتين 373
الفصل 33: الكوينولونات، مضادات حمض الفوليك، مطهرات السبيل البولي 387
الفصل 34: الأدوية المضادة للمتفطرات 399
الفصل 35: الأدوية المضادة للفطور 407
الفصل 36: الأدوية المضادة للأوالي 416
الفصل 37: الأدوية المضادة للديدان 431
الفصل 38: الأدوية المضادة للحمات الراشحة (الفيروسات) 437
الفصل 39: الأدوية المضادة للسرطان 457
الفصل 40: الأدوية الكابتة للمناعة 489

الفصل VIII: الأدوية المضادة للالتهاب والأدوية الذاتية

الفصل 41: الأدوية المضادة للالتهاب 499
الفصل 42: الأدوية التلقائية ومعاكساتها 519
الفصل 43: السموميّات 529
ملحق: 541

الفصل I:

مدخل إلى الفارماكولوجيا ـ علم الأدوية

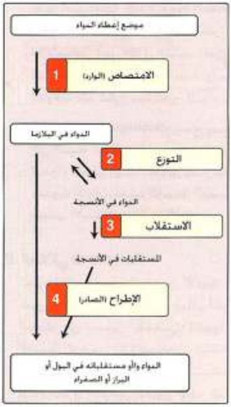
1

الحرائك الدوائية

Pharmacokinetics

I. نظرة عامة

تهدف المعالجة الدوائية إلى الوقاية أو الشفاء أو ضبط ضروب من حالات المرضى، لتحقيق هذا الهدف يجب إيصال جرعات دوائية كافية إلى الأنسجة الهدف بحيث يمكن تحصيل مستويات علاجية وغير سمية. تتقصى الحرائك الدوائية حركة الدواء في الجسم خلال الزمن. ترتبط التأثيرات الدوائية والسمية للأدوية بشكل أساسي بتراكيزها البلاسمية. يجب على الطبيب أن يعرف بأن سرعة بدء فعل الدواء وشدة التأثير الدوائي ومدة الفعل الدوائي تكون مضبوطة بأربع سبل أساسية لحركة الدواء وتعديله في الجسم (شكل 1-1). السبيل الأول، امتصاص الدواء بعد إعطاؤه (دخول) حيث يدخل (إما مباشرة أو غير مباشر) إلى البلازما. السبيل الثاني، التوزع، حيث يغادر الدواء على نحو عكوس الدوران ويتوزع في السوائل الخلالية وداخل الخلوية. السبيل الثالث، الاستقلاب، فقد يستقلب الدواء في الكبد أو الكلية أو الأنسجة الأخرى. وأخيراً التخلص من الدواء ومستقلباته من الجسم (إطراح، خروج) في البول أو البراز أو الصفراء. يصف هذا الفصل كيف تؤثر هذه العمليات على قرار الطبيب باختيار طريق الإعطاء لدواء ما، وكمية وتواتر الإعطاء لكل جرعة والفترات بين الجرعات.



الشكل 1.1
مخطط يبين امتصاص وتوزع واستقلاب وإطراح الدواء.

II. طريق إعطاء الدواء

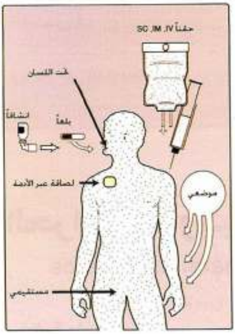
يتحدد طريق الإعطاء بشكل أساسي على خصائص الدواء (مثلاً: ذوبانه بالماء أو بالدسم، تأينه = تشرده) والأغراض العلاجية (مثلاً الرغبة في بدء فعل سريع أو الحاجة لإعطاء الدواء على نحو مديد أو الاقتصار على تأثير وضعي). ثمة طريقين رئيسين لإعطاء الدواء، معوي Enteral وخلالي Parenteral (يظهر الشكل 1-2 تصنيفاً مفصلاً لهذه الطرق بالإضافة إلى طرق أخرى لإعطاء الدواء).

A. هضمي Enteral

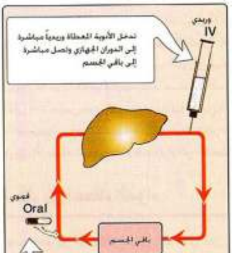
الطريق المعوي، أو إعطاء الدواء عن طريق الفم، هو أبسط طرق إعطاء الأدوية وأكثرها شيوعاً. عندما يعطى الدواء عن طريق الفم فإما أن يكمل طريقه عبر السبيل الهضمي أو أن يوضع تحت اللسان ليمتص مباشرة إلى مجرى الدم.

1. **فمـوي Oral**: يقـدم الطريق الفموي كثيراً من الفوائد للمريض، كسـهولة التناول وقلة حدوث الإنتانات الجهازية الناجمة عن إعطاء الدواء (بالمقارنة مـع طـرق الإعطاء الأخرى). أكثر من ذلك، فإن السـمية أو زيادة الجرعة عـبر الطريق الفموي يمكـن التغلب عليهما بواسـطة الدرياقـات، كالفحم المفعـل. ومن جهة أخـرى، فإن عمليات امتصاص الدواء هي الأكثر تعقيداً، كما أن الدواء يتعرض إلى الوسـط المعدي المعوي القاسي الذي قد يحد من امتصاصه. تتعرض هذه الأدوية إلى استقلاب بالمرور الأولي في الكبد، حيث يمكن أن تتعرض لاستقلاب شديد قبل أن تدخل الدوران الجهازي (الشكل 1-3). (لاحظ: اسـتقلاب المرور الأولي بواسـطة الأمعـاء أو الكبد يحد من فعاليـة كثير مـن الأدوية عندما تعطى فموياً. على سـبيل المثـال، أكثر من 90% مـن النتروغليسـرين يتم تصفيته خلال مرور لمـرة واحدة عبر الكبد، وهذا هو السـبب الرئيسـي وراء عدم إعطاء هذا الدواء فموياً.) إن الأدوية التي تتعرض لاستقلاب عالٍ بالمرور الأولي، فيجب أن تعطى بمقادير كافية للتأكد من وصول الكميات المطلوبة من الدواء الفعال إلى العضو المستهدف. إن تنـاول الأدويـة مع الطعام أو مشـاركتها مع أدوية أخـرى يمكن أن يؤثر علـى امتصاصها. كما أن وجود الطعام في المعدة يؤخر من إفراغها، ولذلك فـإن الأدويـة التي تتخـرب بالحمض (مثل البنسـلين) تصبـح غير متاحة للامتصاص (ص 364). التغليف المعوي للدواء يحميه من الوسط الحمضي، كمـا أنه قـد يمنع تخريش المعدة بواسـطة الدواء. واعتمـاداً على التركيبة الدوائية فقد تطول مدة تحرر الدواء مسببة تأثيراً مديداً.

2. **تحت اللسان Sublingual**: يسمح وضع الدواء تحت اللسان بانتشار الدواء إلى الشبكة الوعائية الشعرية ومنها يدخل للدوران الجهازي مباشرة. يمتاز الـدواء المعطى بهـذا الطريق بسـرعة الامتصاص، سـهولة الإعطاء، ندرة حـدوث الإنتان، تجنب الوسـط الهضمي القاسـي، وتجـاوز الأمعاء والكبد وتجنب الاستقلاب بالمرور الأولي.



الشكل 2.1
طرق الاستعمال الشائعة لإعطاء الدواء.
IV = وريدي. IM = عضلي. SC = تحت الجلد.


وريدي
IV
تدخل الأدوية المعطاة وريدياً مباشرة إلى الدوران الجهازي وتصل مباشرة إلى باقي الجسم
فموي
Oral
باقي الجسم
تمر الأدوية المعطاة فموياً في الكبد وقد تستقلب على نحو كبير قبل وصولها إلى باقي الجسم

الشكل 3.1
يمكن أن يحدث الاستقلاب بالمرور الأولي للأدوية المعطاة فموياً.
IV = وريدياً

B. الخلالي Parenteral

الطريـق الخلالـي يمثل دخـول الأدوية عـبر الحواجز الدفاعية للجسـم إلى الدوران الجهازي أو إلى نسيج وعائي آخر. ويستعمل للأدوية ذات الامتصاص العسـير من السـبيل الهضمـي (كالهيباريـن)، وتلك التي تتعـرض للتلف في الوسـط الهضمي (كالأنسـولين). ويسـتعمل هذا الطريق في معالجة المرضى غـير الواعـين وفي الحـالات التي تسـتدعي بدء فعل سـريع. وكذلـك، تتميز هـذه الطرق بالتوافـر الحيوي الأكبر كما أنها لا تخضع إلى اسـتقلاب المرور الأولي أو الأوسـاط الهضمية القاسـية. تقدم الطرق الخلالية ضبطاً ممتازاً للجرعة الفعلية للدواء المراد إيصاله للجسـم، إلا أنها غير عكوسة وقد تسبب الألم والخـوف والإنتان. الطرق الخلالية الثلاث الرئيسـية هي: داخل الوعاء (الوريدي أو الشرياني)، ضمن العضل، تحت الجلد (الشكل 1-2). يمتلك كل منها مزايا ومساوئ.

1. **الحقـن الوريدي**: الحقن الوريـدي هو الطريق الخلالي الأكثر اسـتعمالاً. وبالنسبة للأدوية لا تمتص بالطريق الفموي، كالحاصر العضلي *أتراكيوريوم*، فليس هناك خيار آخر. يجتنب طريق الوريد السـبيل المعدي المعوي ولذلك

فلا يستقلب بالمرور الكبدي الأولي. يمتلك هذا الطريق تأثيراً سريعاً وضبطاً كبيراً لمستوى الدواء في الدوران. وخلافاً للطريق الهضمي، فإن الأدوية المحقونة في الوريد لا يمكن استرجاعها (والتخلص منها) عبر تحريض الإقياء أو الارتباط بالفحم المنشط Activated Charcoal. إذا حدث تلوث في موضع الحقن فقد يؤدي إلى دخول الجراثيم إلى الدوران. وأيضاً ربما يحرض الحقن الوريدي انحلالاً دموياً أو تفاعلات ضارة أخرى ناجمة عن وصول الدواء بسرعة لتراكيز عالية في البلازما والأنسجة. ولذلك يجب ضبط سرعة التسريب الوريد بحرص. تطبق هذه المحاذير أيضاً على الأدوية المحقونة داخل الشريان.

2. **الحقن العضلي (IM)**: يجب أن تكون الأدوية المعطاة بالحقن العضلي ذوّابة بالماء أو مستحضرات مدخرية depot خاصة – وتكون غالباً على شكل معلق دوائي في سواغ غير مائي، مثل *البولي إيثيلين غليكول*. يعد امتصاص الدواء من المحلول المائي سريعاً بينما امتصاصه من المستحضرات المدخرية بطيئاً. عندما ينتشر السواغ ضمن العضلة يترسب الدواء ضمن موضع الحقن، ثم يذوب ببطء موفراً بذلك جرعة مستمرة Sustained Dose على مدى فترة زمنية مديدة. يعد الهالوبيريدول ديكونات (راجع ص 153) مثالاً على الأدوية ذات الإطلاق المستمر حيث ينتج تأثيره المضاد للذهان عن الانتشار البطيء من العضلات.

3. **تحت الجلد (SC)**: يتطلب هذا الطريق، مثل الحقن العضلي، امتصاصاً، وهو أبطأ قليلاً من الطريق الوريدي. يقلل الحقن تحت الجلد من الإختطار المترافق مع الحقن داخل الوعائي. [لاحظ أنه تشرك أحياناً كميات قليلة من Epinephrine مع الدواء المحقون تحت الجلد لحصر باحة الفعل. يعمل الأيبينفرين كمقبض وعائي وينقص من نزوح الدواء مثل الليدوكائين من مقر الإعطاء]. تتضمن الأمثلة الأخرى للإعطاء تحت الجلد تتضمن بعض المواد الصلبة، حيث تزرع تحت الجلد محفظة تحتوي على مانع الحمل etonogestrel فيمتلك بذلك فعالية طويلة الأمد (انظر ص 306)، وكذلك يتضمن المضخات الميكانيكية المبرمجة التي تزرع تحت الجلد لإعطاء الأنسولين عند بعض المرضى.

C. طرق أخرى للإعطاء

1. **طريق الاستنشاق**: يقدم هذا الطريق إيتاءً سريعاً للدواء عبر السطح الواسع للأغشية المخاطية للسبيل التنفسي والظهارة الرئوية، منتجاً بذلك تأثيراً سريعاً كما في الحقن الوريدي. يستعمل طريق الإعطاء هذا للأدوية الغازية (مثلاً بعض المُنَجِّات أو الأدوية التي تتبعثر Dispered في الضبوب aerosol). يعد هذا الطريق فعالاً وملائماً عند المصابين بالشكايات التنفسية (مثل الربو أو الداء الرئوي المسد المزمن COPD) وذلك لأن الدواء يؤتى مباشرة إلى مقر الفعل وتكون تأثيراته الجهازية صغيرة. من الأدوية التي يمكن إعطاؤها عبر هذا الطريق: ألبوتيرول، والستيروئيدات القشرية كالفلوتيكازون.

2. **داخل الأنف**: يتضمن إعطاء الأدوية مباشرة داخل الأنف، ويستعمل مع مضادات الاحتقان الأنفية كالستيروئيد القشري المضاد للالتهاب ***mometasone furoate***. يعطى الديزموبرسين Desmopressin داخل الأنف لمعالجة البيلة التفهة ويستعمل *الكالسيتونين سالمون* وهو هرمون ببتيدي في معالجة تخلخل العظام وهو متوفر أيضاً كإرذاذ أنفي. أيضاً، الدواء المساء استعماله الكوكائين الذي يؤخذ عموماً عبر الاستنشاق.

3. **الحقن داخل القراب (النخاع) وداخل البطين:** من الضروري أحياناً إدخال الدواء مباشـرة إلى السائل الدماغي الشوكي. يستعمل على سبيل المثال أمفوتيرسين-B لمعالجة التهاب السحايا بالمستخفيات (راجع صفحة 408).

4. **الطريق الموضعي:** يستعمل التطبيق الموضعي عندما يكون التأثير الموضعي للدواء مرغوبـاً. يطبـق مثـلاً كريم Clotrimazol مباشـرة علـى الجلد لمعالجـة الفطار الجلـدي، ويطبـق كل من التروبيكاميد والسـايكلوبنتولات كقطرات مباشـرة على العين لتوسيع الحدقة مما يسمح بقياس أخطاء الإنكسار.

5. **بطريق الأدمة:** يحقق هذا الطريق تأثيرات جهازية بتطبيق الدواء مباشـرة على الجلد عادة عبر لصاقة عبر الأدمة. يختلف معدل الامتصاص بشكل واضح اعتماداً علـى الخصائص الفيزيائية للجلد في موضع التطبيق. يستعمل هذا الطريق غالباً من أجل الإيتاء المستمر للأدوية كما في النتروغليسـيرين الـدواء المضاد للخناق، ومضاد الإقياء السكوبولامين، واللصاقة المانعة للحمل (Ortho Evrea) التي تعطى مرة واحدة أسبوعياً وتملك فعالية مماثلة لمانعات الحمل الفموية.

6. **المسـتقيمي Rectal:** 50% من العود الوريدي في منطقة المسـتقيم يعبر الدوران البابـي، ولذلك فـإن التحول الحيوي للأدوية قليل. وبشـكل مشـابه للطريق تحت اللسـان، يمتلك الطريق المستقيمي مزايا إضافية من قبيل تجنيب الدواء التخرب بواسـطة الإنزيمـات المعوية أو حموضة المعـدة. ويفيد الطريق الشـرجي أيضاً في إعطاء الأدوية التي تحرض الإقياء إذا أعطيت عبر الفم، أو إذا كان المريض يعاني مـن الإقياء في الأصل، أو إذا كان غير واع. (لاحظ: يسـتعمل الطريق المسـتقيمي على نحو شـائع لإعطـاء مضادات الإقيـاء.) إلا أن الامتصاص المسـتقيمي عادة متبدل وغير كامل، كما أن كثيراً من الأدوية تخرش مخاطية المستقيم.

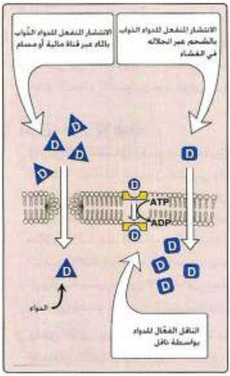
III. امتصاص الأدوية

امتصاص الدواء هو نقل الدواء من مقر الإعطاء إلى مجرى الدم. تعتمد سرعة وكفاية الامتصـاص على طريق الإعطاء. يكـون الامتصاص تاماً بالطريق الوريدي، حيث تصل الجرعة كاملة إلى الدوران الجهازي. بينما إعطاء الدواء بالطرق الأخرى قد ينتج عنه امتصاص جزئي وبالتالي يكون توافره الحيوي أقل. مثلاً، يتطلب الطريق الفموي ذوبان الدواء في السوائل المعدية المعوية ومن ثم نفوذه إلى الخلايا الظهارية للمخاطية المعوية، قد تتأثر هذه العملية بالحالات المرضية وبوجود الطعام في السبيل المعدي المعوي.

A. نقل الدواء من السبيل المعدي المعوي

تمتص الأدوية من السبيل المعدي المعوي إما بالانتشار المنفعل أو النقل الفاعل وذلك اعتماداً على الخصائص الكيميائية.

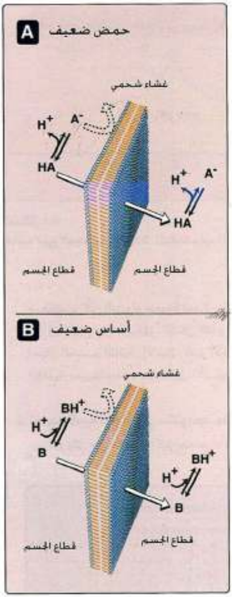
1. **الانتشـار المنفعـل:** إن قوة سـوق الامتصـاص المنفعل للدواء تعتمـد على مدروج التركيـز عـبر الغشـاء الخلوي الفاصـل بين قطاعين من الجسـم، حيـث يتحرك الدواء من منطقة التركيز العالي إلى منطقة التركيز المنخفض. لا يعتمد الانتشار المنفعل على النواقل carriers، كما أنه غير قابل للإشـباع ، ويبدي نوعية بنيوية منخفضة (أي نوعية منخفضة تجاه بنية الدواء الممتص). تدخل الغالبية العظمى


الانتشار المنفعل للدواء الذواب بالماء عبر قناة مائية أو مسام
الانتشار المنفعل للدواء الذواب بالشحم عبر انحلاله في الغشاء
D
ATP
ADP
الدواء
الناقل الفعّال للدواء بواسطة ناقل

الشكل 4.1
مخطط يمثل عبور الدواء لغشاء الخلية الظهارية المعدية المعوية

من الأدوية إلى الجسم بهذه الآلية. تعبر الأدوية الذوابة بالشحم Lipid-Soluble بسهولة معظم الأغشية البيولوجية، بسبب قابليتها للذوبان في الطبقة الغشائية المضاعفة، بينما تنفذ الأدوية الذوابة بالماء من الغشاء الخلوي من خلال القنوات المائية (Aqueous Channels) (شكل 4.1). أما المواد الأخرى فتدخل الخلية عبر نواقل بروتينية غشائية متخصصة تسهل مرور الجزيئات الكبيرة، حيث تخضع هذه النواقل البروتينية لتغيرات تسمح بمرور الأدوية والجزيئات الداخلية المنشأ إلى داخل الخلية محركة إياها من منطقة ذات تركيز عالي إلى منطقة ذات تركيز منخفض. تعرف هذه الطريقة بالانتشار الميسر facilitated diffusion، وهو لا يتطلب طاقة ويمكن إشباعه كما يمكن تثبيطه.

2. **النقل الفاعل:** تعتمد هذه الطريقة على بروتينات ناقلة نوعية موجودة في الغشاء. إن القليل من الأدوية التي تشبه على نحو وثيق البنى الطبيعية وتمتلك مستقبلات تُنقل على نحو فاعل عبر أغشية الخلية بواسطة البروتينات الحاملة النوعية. يعتمد النقل الفاعل على الطاقة الآتية من حلمهة الأدينوزين ثلاثي الفسفات (راجع شكل 1-4). يعد هذا النقل قادراً على تحريك الدواء عكس مدروج التركيز – من الناحية المنخفضة التركيز إلى الناحية ذات التركيز الأعلى للدواء. وتبدي هذه العملية حرائك إشباع للناقل تشبه إلى حد كبير تفاعل الحفاز الأنزيمي الذي يتصف بسرعة أعظمية عند المستويات العالية للركيزة، حيث تكون كل المواضع الفعالة مشبعة بالركيزة.



الشكل 5.1
A: انتشار الشكل غير المتأين (غير المشرد) من الحمض الضعيف عبر الغشاء الشحمي
B: انتشار الشكل غير المتأين (غير المشرد) من الأساس الضعيف عبر الغشاء الشحمي

B. تأثير الباهاء pH على امتصاص الدواء

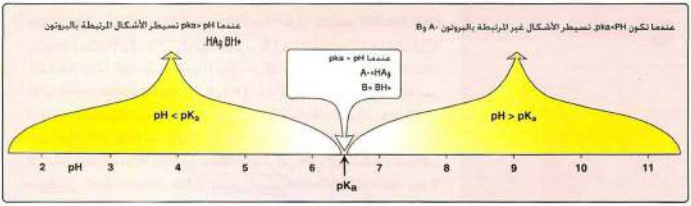
معظم الأدوية هي إما حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة. حيث تطلق الأدوية الحمضية (HA) أيون الهدروجين (H^+) وينتج عن ذلك الصواعد المشحونة (A^-) فتشكل:

$$HA \leftrightarrows H^+ + A^-$$

تطلق الأسس الضعيفة (BH^+) أيضاً أيون الهدروجين (H^+)، ولكن الشكل الآخذ للبروتون من الأدوية القلوية يكون عادة مشحوناً، وفقدان البروتون عنه أساساً غير مشحون (B):

$$BH^+ \leftrightarrows B + H^+$$

1. **مرور الدواء غير المشحون Uncharge عبر الغشاء:** يمر الدواء عبر الأغشية بسهولة كبيرة إذا كان غير مشحوناً (شكل 1-5). وبذلك يستطيع الحمض الضعيف غير المشحون HA النفوذ عبر الأغشية، بينما لا تستطيع الصاعدة المشحونة A^- النفوذ. أما الأساس الضعيف فالشكل غير المشحون منه (B) ينفذ عبر الغشاء الخلوي، بينما لا ينفذ الشكل المشحون BH^+. لذلك يعتمد التركيز الفعّال للشكل النفوذ لكل دواء في موضع امتصاصه على التراكيز النسبية للشكلين المشحون وغير المشحون. تحدد النسبة بين هذين الشكلين بدورها بدرجة الباهاء pH في موضع الامتصاص، وبقوة الحمض الضعيف أو الأساس الضعيف التي يمثلها الباكاف الحمضي (شكل 1-6). [لاحظ أن Pka تقيس قوة التآثر بين مركب وبروتون. كلما كان Pka لدواء


عندما pH < pka تسيطر الأشكال المرتبطة بالبروتون
HA و BH+.
عندما تكون pka<PH، تسيطر الأشكال غير المرتبطة بالبروتون A- و B
عندما pka = pH
A-=HA و
B= BH+
pH < pKa
pH > pKa
2
pH
3
4
5
6
7
8
9
10
11
pKa

الشكل 6.1
يعتمد توزع الدواء بين الأشكال المتأينة وغير المتأينة على PH المحيط وpka الدواء. لغايات توضيحية أعطي الدواء قيمة pka = 6.5

منخفضاً كان الدواء حمضاً قوياً، وكلما كان مرتفعاً كان أساساً قوياً.] يحصل توازن التوزع عندما يحقق الشكل القابل للنفوذ من الدواء تركيزاً متعادلاً في جميع أحياز الجسم المائية. [لاحظ: تعبر الأدوية عالية الذوبان بالشحم عبر الأغشية الخلوية بسرعة وغالباً ما تدخل الأنسجة بسرعة يحددها الجريان الدموي].

2. **تحديد كمية الدواء التي ستتواجد على كل من جانبي الغشاء:** يعبر عن العلاقة بين pH وكل من pKa وتراكيز حمض-أساس بمعادلة هندرسن هسلباخ.

$$pH = pKa + \log \frac{[\text{nonprotonated species}]}{[\text{protonated species}]}$$

$$\text{For acids: } pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\text{For bases: } pH = pKa + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

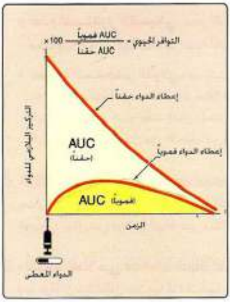
تفيد هذه المعادلة في تحديد كمية الدواء التي ستتواجد على كل من جانبي الغشاء الخلوي الذي يفصل بين قطاعين مختلفين بالباهاء، مثلاً المعدة (pH: 1-1.5) والبلازما الدموية (pH: 7.4) (لاحظ: يتحدد معدل توازن الدواء غير المتأين مباشرة بذوبانيته في الشحوم.)

C. العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص

1. **الجريان الدموي إلى موضع الامتصاص:** يعد الجريان الدموي للمعي أكبر بكثير من الجريان الدموي للمعدة، وبذلك يكون الامتصاص مفضلاً في المعي على المعدة. [لاحظ: تنقص الصدمة على نحو وخيم الجريان الدموي للأنسجة الجلدية، فتقلل بذلك الامتصاص للأدوية المعطاة تحت الجلد].

2. **باحة السـطح الإجمالي المتـاح للامتصاص:** يكون امتصـاص الدواء عبر المعي أكثر كفاءة بسـبب السـطح المعوي الغـني بالزغيبات الدقيقة، حيث تبلغ مسـاحة الامتصاص في المعي 1000 مرة من مساحة سطح المعدة.

3. **زمن التماس مع سطح الامتصاص:** إذا تحرك الدواء بسرعة كبيرة عبر السبيل المعدي المعوي، كما في الإسـهال الشـديد، فلن يمتص على نحو جيد. وعلى العكس مـن ذلـك، فإن أي شـيء يؤخـر النقل الدوائي مـن المعدة إلى المعـي يؤخر بدوره من سـرعة الامتصاص الدوائي. (لاحظ: يزيد المدخول اللاودي من سرعة إفراغ المعدة، بينما يؤدي المدخول الودي، المحرض مثلاً بالتمرين أو بالانفعالات الكربية أو معاكسات الكولين:كالدايسايكلومين، إلى إطالة الإفراغ المعدي. كذلك أيضاً فإن حضـور الطعام في المعدة يمدد الـدواء ويبطئ إفراغ المعدة. لذلك يكون امتصاص الأدوية التي تؤخذ مع الوجبات الطعامية بطيئًا عموماً.)



الشكل 7.1
تحديد التوافر الحيوي للدواء (AUC=الباحة تحت المنحني)

IV. التوافر الحيوي Bioavailabity

يعبر عن التوافر الحيوي بالجزء المعطى من الدواء الذي يسـتطيع الدخول إلى الدوران الجهـازي بالشـكل الكيميائي غـير المتبدل. إذا أعطـي مثلاً 100 ملغ من الـدواء فموياً وامتص 70 ملغ من هذا الدواء على نحو غير متبدل، فيكون توافره الحيوي 70%.

A. تحديد التوافر الحيوي

يحدد التوافر الحيوي بمقارنة المسـتويات البلازمية للدواء بعد إعطائه بطريق معين (الفمـوي مثـلاً) بالمسـتويات البلازمية للـدواء التي يحققها عنـد إعطائه بالحقن الوريدي، حيث يدخل كامل الدواء إلى الدوران. عندما يعطى الدواء فموياً، فإن جزءاً فقط من الجرعة المعطاة يظهر في البلازما. يرسم مخطط التراكيز البلازمية للدواء مقابـل الزمن، يمكننا من قياس المسـاحة تحت المنحـني. يعكس هذا المنحني مدى امتصاص الدواء. [لاحظ: بالتعريف، تكون تلك المسـاحة 100% بالنسبة للدواء الذي يؤتى وريدياً]. يحسب التوافر الحيوي للدواء المعطى فموياً من نسبة المساحة المحسوبة في الإعطاء الفموي مقارنة مع المسـاحة المحسـوبة في الحقن الوريدي (شـكل 1-7).

B. العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي

1. **الاسـتقلاب الكبدي بالمرور الأولي:** عندما يمتص الدواء عبر السـبيل الهضمي فإنه يدخل الدوران البابي قبل دخوله الدوران الجهازي (راجع الشـكل 1-3). إذا اسـتقلب الدواء بسـرعة في الكبد، فـإن كمية الدواء غير المتبدلـة التي تدخل إلى الـدوران الجهازي تنقص. والعديد من الأدوية مثل Propranolol و Lidocaine تخضع لتحول حيوي هام أثناء المرور عبر الكبد.

2. **ذوبانية الدواء:** إن الأدوية المحبة للماء بشـكل شديد تمتص بصعوبة بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشـية الخلوية الغنية بالشـحم. وبشـكل تناقضي فإن الأدوية الكارهـة للماء بشـدة تكون صعبة الامتصـاص أيضاً، وذلك لأنهـا تكون كلياً غير ذوابة في سـوائل الجسم المائية. ولذلك لا يمكنها الدخول إلى سطح الخلايا. حتى يكون الدواء سهل الامتصاص يجب أن يكون كارهاً للماء بشدة مع بعض الذوبانية في المحاليل المائية. وهذا أحد الأسـباب وراء كون كثير من الأدوية حموضاً ضعيفة أو أسساً ضعيفة. وهناك بعض الأدوية ذات الذوبانية العالية في الشحوم ويتم نقلها عبر محاليل مائية في الجسم بواسطة بروتينات ناقلة كالألبومين.

3. **عدم الاستقرار الكيميائي:** بعض الأدوية كالبنسلين تكون غير مستقرة في باهاء محتويات المعدة. كما تتخرب أدوية أخرى كالأنسولين بالإنزيمات الهضمية.

4. **طبيعة المستحضر الدوائي:** قد يتبدل الامتصاص الدوائي بعوامل ليست ذات علاقة بكيمائية الدواء. فقد يؤثر مثلاً حجم الجسيم، شكل الملح، تعدد الأشكال البلورية، ووجود السواغات (مثل المحازم Binders وعوامل التبعثر Dispersing) على الذوبان وبالتالي يبدل من الامتصاص.

C. التكافؤ البيولوجي Bioequivalence

يعتبر دواءان متكافئين إذا تشابها بالتوافر الحيوي وزمن إنجاز التركيز الدموي الذروي. يقال عن دوائين أنهما غير متكافئين بيولوجياً إذا اختلفا بالتوافر الحيوي.

D. التكافؤ العلاجي Therapeutic Equivalence

يعد دواءان متكافئان علاجياً إذا تشابها بالنجاعة Efficacy والمأمونية Safet. [لاحظ: أن الفعالية السريرية تعتمد على كل من التراكيز المصلية الأعظمية للدواءين والزمن المستغرق بعد الإعطاء للوصول إلى التركيز الذروي. لذلك إذا كان دواءان متكافئان بيولوجياً، فقد يكونان غير متكافئين علاجياً].

V. التوزع الدوائي

التوزع الدوائي هو عملية عكوسة يترك فيها الدواء المجرى الدموي ويدخل إلى الخلال (السائل خارج الخلوي) و/أو يدخل إلى خلايا الأنسجة. يعتمد إيتاء الدواء من البلازما إلى الخلال بشكل رئيسي على جريان الدم، والنفوذية الشعيرية ودرجة ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما والنسيج وعلى كراهية الدواء النسبية للماء.

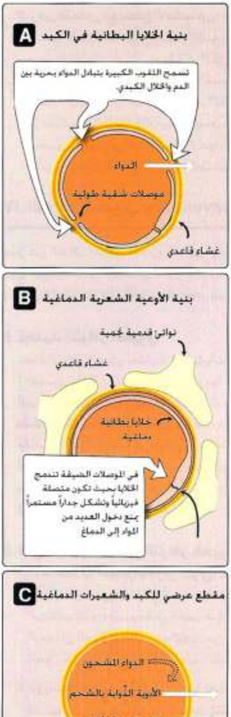
A. الجريان الدموي

يختلف معدل الجريان الدموي إلى الأوعية الشعيرية في النسج على نحو كبير نتيجة التوزع غير المتعادل لنتاج القلب إلى مختلف الأعضاء. يعد الجريان الدموي للدماغ والكبد والكليتين أكبر من العضلات الهيكلية. ويمتلك النسيج الشحمي جرياناً دموياً أخفض من ذلك. إن اختلاف جريان الدم يشرح جزئياً مدة التنويم القصيرة الناتجة عن بلعة وريدية للثيوبنتال Thiopental. إن جريان الدم الكبير مع ذوبانيته المرتفعة بالشحم يسمح بدخول الثيوبنتال إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS) مسبباً التخدير. إن التوزع البطيء إلى العضلات الهيكلية والنسيجي الشحمي ينقص بشكل كاف من التراكيز البلازمية مما ينجم عنه تناقص التراكيز العالية في الجهاز العصبي المركزي واسترداد الوعي. على الرغم من أن هذه الظاهرة تحدث مع جميع الأدوية لدرجة ما، فإن عود التوزع يساهم في القصر الشديد في فترة تأثير الثيوبنتال والمركبات ذات الخصائص الكيميائية الدوائية المشابهة.

B. النفوذية الشعيرية

تحدد النفوذية الشعيرية من خلال بنية الشعيرات والطبيعة الكيمائية للدواء.

1. **بنية الشعيرات:** تختلف الشعيرات على نحو واسع بخصوص الجزء من الغشاء القاعدي المعرض للشق الوصلي Slit junction بين الخلايا البطانية. تكون بنية الشعيرات مستمرة في الدماغ وليس ثمة شقوق وصلية (شكل 8-1). يتباين هذا


A
بنية الخلايا البطانية في الكبد
تسمح الثقوب الكبيرة بتبادل الدواء بحرية بين الدم والخلال الكبدي.
الدواء
موصلات شقية طولية
غشاء قاعدي
B
بنية الأوعية الشعرية الدماغية
نواتئ قدمية نجمية
غشاء قاعدي
خلايا بطانية دماغية
في الموصلات الضيقة تندمج الخلايا بحيث تكون متصلة فيزيائياً وتشكل جداراً مستمراً يمنع دخول العديد من المواد إلى الدماغ
C
مقطع عرضي للكبد والشعيرات الدماغية
الدواء المشحون
الأدوية الذوابة بالشحم
نقل بتوسط الحامل

الشكل 8.1
مقطع عرضي للكبد والشعيرات الدماغية.

مع الكبد والطحال حيث يكون قسم كبير من الغشاء القاعدي معرضاً للشعيرات الكبيرة المتقطعة لذلك تستطيع بروتينات البلازما الكبيرة أن تعبر.

a. الحائل الدموي الدماغي: يجب على الدواء حتى يدخل إلى الدماغ أن يعبر من خلال الخلايا البطانية للشعيرات الدموية للجهاز العصبي المركزي أو ينقل نقلا فاعلا. على سبيل المثال، يقوم ناقل خاص بنقل الحمض الأميني المتعادل الكبير الليفودوبا إلى الدماغ. تنفذ الأدوية الذوابة بالشحم بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي، لأنها تذوب في غشاء الخلايا البطانية. بينما تفشل الأدوية المتأينة والمستقطبة في دخول CNS بسبب عدم قدرتها على عبور الخلايا البطانية لا CNS والتي لا تمتلك شقوق وصلية. تشكل الخلايا المتجاورة بإحكام مواصل محكمة Tight Junctions وتسمى بالحائل الدموي الدماغي.

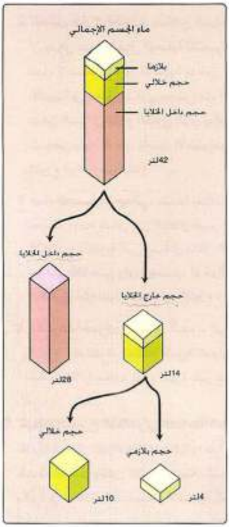
2. **بنية الدواء:** تؤثر البنية الكيميائية للدواء على نحو كبير على قدرته على عبور الأغشية الخلوية. فالأدوية الكارهة للماء التي تملك توزعاً موحداً في الإلكترونات ولا تملك شحنة صافية تعبر الأغشية البيولوجية بسهولة. يمكن لهذه الأدوية أن تذوب في الأغشية الشحمية وبذلك تنفذ عبر كامل سطح الخلية. يعد جريان الدم إلى المنطقة عاملاً رئيسياً يؤثر على توزع الدواء الكاره للماء. وبالمقابل، فإن الأدوية المسترطبة (المحبة للماء) التي لا تمتلك توزع إلكترونات موحد أو مشحونة سلبياً أو إيجابياً لا تعبر الأغشية الخلوية بسهولة ويجب أن تعبر من الشقوق الوصلية.

C. ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما

إن الارتباط العكوس مع بروتينات البلازما يحتجز الأدوية بحالة غير قابلة للانتشار، ويحد من نقلها خارج القطاع الوعائي. يعد هذا الارتباط نسبياً غير انتقائي للبنية الكيميائية ويحدث في مواضع من البروتين حيث ترتبط بها عادة مركبات داخلية المنشأ مثل البيليروبين. إن ألبومين البلازما هو البروتين الرئيسي الرابط للدواء، ويعمل كمستودع دوائي. وعندما ينقص تركيز الدواء الحر في البلازما نتيجة الإطراح أو الاستقلاب، يتفكك الدواء المرتبط من البروتين. يحافظ ذلك على تركيز دوائي حر كجزء ثابت من إجمالي الدواء في البلازما.

VI. حجم التوزع Volume of distribution

حجم التوزع هو حجم نظري من السائل الذي ينتشر فيه الدواء. ومع أن حجم التوزع ليس له أساس فيزيولوجي أو فيزيائي فإنه يفيد أحياناً لمقارنة توزع الدواء في أحجام القطاعات المائية من الجسم (شكل 1-9).



الشكل 9.1
الحجم النسبي لحجوم التوزع المختلفة عند شخص وزنه 70 كغ

A. القطاعات المائية في الجسم

حالما يدخل الدواء الجسم، عبر أي من طرق الإعطاء، فيمكنه أن يتوزع في أحد القطاعات الوظيفية الثلاثة من ماء الجسم، أو أن يحتجز في بعض المواضع الخلوية.

1. **قطاع البلازما:** إذا كان الدواء ذا وزن جزيئي كبير جداً أو أنه يرتبط بشدة مع بروتينات البلازما، فإن حجمه الكبير يمنعه من الخروج من الشقوق الوصلية للأوعية الشعرية، ولذلك يُحبس بشكل فعال في البلازما (القطاع الوعائي). يتوزع الدواء نتيجة لذلك في حجم (هو بلازما) يشكل 6% من وزن الجسم أو حوالي أربعة ألتار من سائل الجسم عند شخص وزنه 70% كيلوغرام. ويبدي الهيبارين (راجع صفحة 236) هذا النمط من التوزع.

2. **السائل خارج الخلوي:** يستطيع الدواء ذو الوزن الجزيئي المنخفض والمحب للماء أن يدخل عبر الشقوق الوصلية للشعيرات إلى السائل الخلالي. لكن الأدوية المحبة للماء لا تستطيع عبور الأغشية ودخول الطور المائي داخل الخلية. لذلك تتوزع هذه الأدويـة في حجم يسـاوي مجموع ماء البلازما والسـائل الخلالـي والذي يؤلف ما يدعى السـائل خارج الخلوي الذي يعادل 20% من وزن الجسـم أو حوالي 14 ل لدى شـخص وزنه 70 كغ. تأخـذ الأمينوغلوزيدات (مضادات حيويـة) هذا النمط من التوزع (راجع ص 377).

3. **مـاء الجسـم الإجمالي:** عندما يمتلك الدواء وزناً جزيئيـاً منخفضاً ويكون كارهاً للمـاء، فإنـه يدخل إلى الخلال عـبر الشـقوق الوصلية وكذلك أيضـاً يدخل عبر الأغشـية الخلوية إلى السـائل داخل الخلوي. ولذلك يتوزع الدواء في حجم يكافئ حوالـي 60% مـن وزن الجسـم، أو حوالي 42 لتر عند شـخص وزنـه 70 كغ. يمتلك الإيثانول مثل هذا الحجم من التوزع (راجع ما سيأتي).

4. **مقـرات أخـرى:** قد يصل الـدواء إلى الجنين أثناء الحمل، ممـا يزيد من حجم التوزع. وكذلك قد تمتلك الأدوية الذوابة بالدسـم بشـدة مثـل Thiopental (راجع صفحة 134) حجوم توزع كبيرة غير عادية.

B. حجم التوزع الظاهري Apparent volume of Distribution

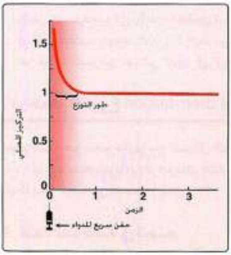
نادراً ما يحتل الدواء قطاعاً مائياً واحداً من الجسـم، وإنما تتوزع معظم الأدوية في عـدة قطاعات وتكون غالباً مرتبطة بشـدة بالمكونات الخلوية مثل الشـحم (المتوافر بكثرة في الخلايا الشـحمية والأغشـية الخلويـة) والبروتينـات (في البلازما وضمن الخلايا) أو الحموض النووية (في نوى الخلايا). لذلك يدعى الحجم الذي يتوزع فيه الـدواء حجم التوزع الظاهـري أو Vd. ويمكن اعتبار هذا الثابت بمثابة معامل التوزع للدواء بين البلازما وبقية الجسم.

1. تحديد حجم التوزع الظاهري vd

a. **توزع الدواء مع غياب الإطراح:** يحدد حجم التوزع الظاهري بحقن جرعة معيارية من الدواء التي تُحتوى كلها في الجملة الوعائية. ربما يتحرك هذا الدواء بعدئذ مـن البلازما إلى الخلال وداخل الخلايا مسـبباً تناقـص التركيز البلازمي مع الزمن. بافتراض أن الدواء لا يطرح من الجسم (للتبسيط)، فإن الدواء سوف يحقـق تركيزاً موحداً ثابتاً مع الزمن (الشـكل 1-15). يسـاوي تركيز الدواء في القطـاع الوعائي إجمالي كمية الدواء المعطاة مقسـمة علـى الحجم الذي يتوزع فيه الدواء، Vd:

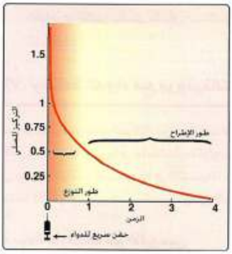
$$C = D/V_d \quad \text{or} \quad V_d = D/C$$

C: التركيز البلازمي، وD: كمية الدواء الإجمالية في الجسم. مثال: إعطاء 25 ملغ مـن الـدواء (D = 25) وتركيزه البلازمي 1 ملغ/ل، فإن Vd = 25 ملغ/(1 ملغ/ل) = 25 ل.



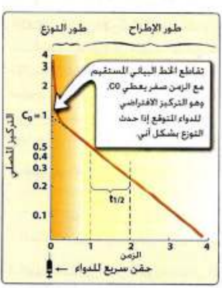
الشكل 10.1
تركيز الدواء المصلي بعد حقنة وحيدة من الدواء بالزمن صفر (0). افترض أن الدواء يتوزع ولكن لا يطرح.

b. **توزع الدواء مع وجود الإطراح:** يوجد هنا طوران، الطور الأول هو طور توزع سريع حيث يحدث تناقص بدئي في التركيز البلازمي للدواء نتيجة انتقال الدواء من البلازما إلى الخلال والماء داخل الخلوي. يلي ذلك طور الإطراح البطيء يغادر فيه الدواء القطاع البلازمي ويفقد من الجسم – مثلاً عن طريق الإطراح الكلوي أو الصفراوي أو التحول الحيوي في الكبد (الشكل 1-11). يتناسب عادة معدل إطراح الدواء مع تركيزه البلازمي (C)، الذي يظهر غالباً علاقة خطية مع الزمن (فيما لو رسمت باستعمال اللوغاريتم الطبيعي لـ C بدلاً من C بحد ذاته، الشكل 1-12) وذلك لأن العمليات الإطراحية غير إشباعية.



الشكل 11.1
تركيز الدواء المصلي بعد حقنه مفردة من الدواء بالزمن صفر (0)
بافتراض أن الدواء يتوزع ومن ثم يطرح

c. **حساب تركيز الدواء إذا كان توزعه مفاجئاً (آنياً):** بافتراض أن إطراح الدواء يبدأ بالزمن الذي يحقن به ويستمر خلال طور التوزع، فإن بإمكاننا إرجاع تركيز الدواء في البلازما إلى الزمن صفر (زمن الحقن) لتحديد C0 التي تعبر عن تركيز الدواء الذي يمكن تحقيقه إذا حدث طور التوزع بشكل آني. مثال: إذا حقن 10 ملغ من الدواء لمريض وكان تركيز الدواء بالزمن صفر C0=1 ملغ/لتر (من الشكل 1-12) بذلك يكون حجم توزعه الظاهري = 10 ملغ/(1 ملغ/لتر) = 15 لتر.



الشكل 12.1
تركيز الدواء المصلي بعد حقنه مفردة من الدواء بالزمن صفر (0). رسمت البيانات على سلم لوغاريتمي.

d. **توزع الدواء غير المتساوي بين القطاعات:** يفترض حجم التوزع الظاهري أن الدواء يتوزع بشكل متجانس في القطاع الواحد. ولكن معظم الأدوية تتوزع بشكل غير متجانس في عدة قطاعات، ولا يعبر حجم التوزع عن الحجم الفيزيائي الحقيقي وإنما يعكس النسبة بين كمية الدواء في الأحياز خارج البلازمية وكميته في الحيز البلازمي. ومع ذلك، يعد Vd مفيداً حيث يستعمل في حساب كمية الدواء المطلوبة لتحقيق التركيز البلازمي المرغوب. مثلاً يفترض أن اضطراب نظم القلب عند مريض غير مضبوط جيداً نتيجة عدم كفاية المستويات البلازمية للديجتال. بافتراض أن التركيز البلازمي للديجوكسين كان C1 وكان المستوى المرغوب للديجوكسين C2 (من الدراسات السريرية) أعلى من هذا، فإن على الطبيب أن يحسب كمية الدواء المتوجب إضافتها لرفع التركيز الدوائي الدوراني من C1 إلى C2.

(C1) (Vd) = كمية الدواء الأولية في الجسم.
(C2) (Vd) = كمية الدواء المطلوبة لتحقيق التركيز البلازمي المرغوب.
إن الاختلاف بين القيمتين Vd (C2-C1) يساوي الجرعة الإضافية المطلوبة.

2. **تأثير حجم التوزع الظاهري الكبير على العمر النصفي للدواء:** يمتلك حجم التوزع الكبير تأثيراً هاماً على العمر النصفي للدواء، لأن الإطراح يعتمد على كمية إيتاء الدواء إلى الكبد أو الكلية (أو الأعضاء الأخرى المكتنفة في الاستقلاب) خلال وحدة الزمن. إن إيتاء الدواء إلى أعضاء الإطراح لا يعتمد فقط على الجريان الدموي ولكن أيضاً على ذلك الجزء من الدواء الموجود في البلازما. إذا كان حجم التوزع الظاهري كبيراً للدواء، فإن معظم الدواء يكون في الحيز خارج البلازمي وغير متوافر لكي يطرح. لذلك فإن أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لازدياد العمر النصفي وامتداد مدة فعل الدواء. [لاحظ أن حجم التوزع

الظاهري الكبير يشير بشكل استثنائي إلى احتجاز الدواء في بعض الأعضاء أو القطاعات].

VII. ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما

قد ترتبط الجزيئات الدوائية مع بروتينات البلازما (عادة ما تكون الألبومين). وتكون الأدوية المرتبطة بالبروتين عاطلة فارماكولوجيا، بينما يستطيع الدواء الحر غير المرتبط أن يؤثر في المواضع المستهدفة في الأنسجة، محدثاً بذلك الاستجابة البيولوجية، ويكون متاحاً للإطراح. [لاحظ أن نقص ألبومين الدم قد يعدل من مستوى الدواء الحر].

A. سعة الارتباط مع الألبومين

يعد ارتباط الدواء مع الألبومين عكوساً وقد يبدي سعة ارتباط منخفضة (جزئية دوائية واحدة ترتبط مع جزيئة ألبومين واحدة) أو سعة ارتباط عالية (عدد من الجزئيات الدوائية ترتبط مع جزيئة ألبومين واحدة). ترتبط الأدوية أيضاً بدرجات ألفة مختلفة. حيث يمتلك الألبومين ألفة قوية تجاه الأدوية الصاعدية (Anionic) (الحموض الضعيفة) وتجاه الأدوية الكارهة للماء. معظم الأدوية المحبة للماء والأدوية المتعادلة ترتبط بالألبومين. [إن العديد من الأدوية كارهة للماء بتصميمها، بسبب أن هذه الخاصة تسمح بامتصاصها بعد إعطاءها الفموي].

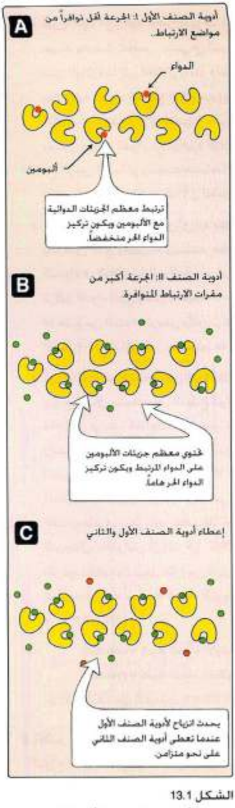
B. التنافس على الارتباط بين الأدوية

عند إعطاء دوائين، كل منهما ذو ألفة عالية تجاه الألبومين، فإنهما يتنافسان على مواضع الارتباط المتاحة. يمكن أن تقسم الأدوية ذات الألفة العالية تجاه الألبومين إلى صنفين، اعتماداً على الجرعة الدوائية (كمية الدواء الموجودة في الجسم تحت الشروط المستعملة سريرياً) فيما لو كانت أعلى أو أقل من السعة الرابطة للألبومين. (تقدر كمياً بعدد الميلي مولات من الألبومين مضروباً بعدد مواضع الارتباط، الشكل 1-13).

1. **الصنف الأول I من الأدوية:** إذا كانت الجرعة الدوائية أقل من السعة الرابطة للألبومين، فإن نسبة الجرعة/السعة تكون منخفضة، أي مواضع الربط تزيد عن الدواء المتوافر، والجزء المرتبط من الدواء يكون كبيراً. هذه هي حال الأدوية من الصنف الأول التي تتضمن غالبية العوامل المستعملة سريرياً.

2. **الصنف الثاني II من الأدوية:** تعطى الأدوية بجرعات تزيد كثيراً عن عدد مقرات ربط الألبومين، فتكون نسبة الجرعة/السعة عالية، وتتواجد نسبة عالية من الدواء بالحالة الحرة، غير مرتبطة مع الألبومين.

3. **الأهمية السريرية للانزياح الدوائي:** يعتبر التصنيف الدوائي هاماً عندما إعطاء دواء من الصنف الأول مثل الوارفارين مع دواء من الصنف الثاني مثل مضاد حيوي سلفوناميدي. يرتبط الوارفارين بشكل كبير بالألبومين ويبقى جزء صغير منه حراً. هذا يعني أن معظم الدواء محتجز على الألبومين وهو خامل دوائياً. إذا أعطي السلفوناميد فإنه يزيح الوارفارين عن الألبومين مسبباً زيادة سريعة في التركيز البلازمي للوارفارين الحر فيصبح غالباً 100% مقارنة مع 5% الأولية. (لاحظ: الزيادة في تركيز الوارفرين تؤدي إلى زيادة كل من التأثيرات الدوائية والسمية كالنزف).


A
أدوية الصنف الأول I: الجرعة أقل توافراً من مواضع الارتباط.
الدواء
ألبومين
ترتبط معظم الجزيئات الدوائية مع الألبومين ويكون تركيز الدواء الحر منخفضاً.
B
أدوية الصنف II: الجرعة أكبر من مقرات الارتباط المتوافرة
تحتوي معظم جزيئات الألبومين على الدواء المرتبط ويكون تركيز الدواء الحر هاماً.
C
إعطاء أدوية الصنف الأول والثاني
يحدث انزياح لأدوية الصنف الأول عندما تعطى أدوية الصنف الثاني على نحو متزامن.

الشكل 13.1

ارتباط الأدوية من الصنف الأول والثاني بالألبومين عندما تعطى لوحدها (A وB) وعند إعطائها معاً (C).

C. علاقة انزياح الدواء مع حجم التوزع الظاهري Vd

يعتمد أثر انزياح الدواء عن الألبومين على كل من Vd والمنسب العلاجي للدواء (ص 33). إذا كان Vd كبيراً فإن الدواء المنزاح من الألبومين يتوزع نحو المحيط، ويكون التبدل في تركيز الدواء الحر في البلازما غير هام. إذا كان Vd صغيراً فإن الكمية المنزاحة الجديدة لا تنتقل إلى الأنسجة على نحو كبير، وتكون الزيادة في الدواء الحر في البلازما أكبر. إذا كان المنسب العلاجي للدواء صغيراً، فإن هذه الزيادة في التركيز الدوائي قد تؤدي إلى عواقب سريرية هامة. [الانزياح الدوائي عن الألبومين يعد سريرياً أحد أهم مصادر للتداخل الدوائي].

VII. استقلاب الدواء

يتم التخلص من الأدوية غالباً بالتحول الحيوي و/أو الإطراح في البول أو الصفراء. تقوم عملية الاستقلاب بتحويل الأدوية المحبة للشحوم إلى مواد أكثر قطبية وسهلة الإطراح. يعد الكبد المقر الرئيسي لاستقلاب الدواء، ولكن ربما تخضع أدوية محددة للتحول الحيوي في أنسجة أخرى كالكلية والأمعاء. [لاحظ: بعض الأدوية التي توصف على شكل عاطل (طلائع دوائية) يجب أن تستقلب إلى الأشكال الفعالة].

A. الحرائك الاستقلابية

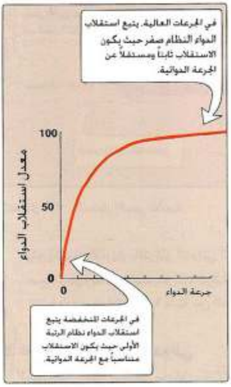
1. **حرائك الرتبة الأولى:** يحفز التحول الاستقلابي للأدوية بالإنزيمات، وتخضع معظم التفاعلات إلى حرائك مايكل منتن Michaelis Menten Kinetics.

$$V = \text{معدل استقلاب الدواء} = \frac{V_{max}\,[C]}{K_m + [C]}$$

في معظم الحالات السريرية يكون التركيز الدوائي أقل بكثير من Km، فيكون:

$$V = \text{معدل استقلاب الدواء} = \frac{V_{max}\,[C]}{K_m}$$

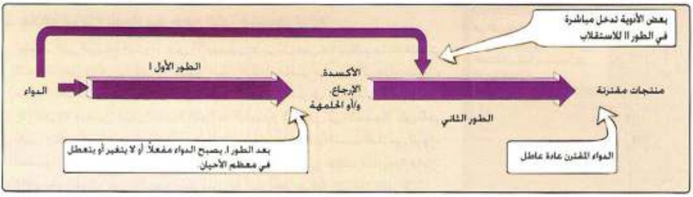
وبذلك يتناسب معدل استقلاب الدواء مباشرة مع تركيز الدواء الحر وتحدث حرائك الرتبة الأولى (الشكل 1-14) أي: جزء ثابت من الدواء يستقلب خلال واحدة الزمن.



الشكل 14.1
تأثير الجرعة الدوائية على معدل الاستقلاب.

2. **حرائك الرتبة صفر:** تكون جرعة بعض الأدوية مثل Aspirin, Ethanol إيثانول و Phenytoin كبيرة جداً، لذلك يكون تركيزها [C] أكبر بكثير من ثابتة مايكل Km فتصبح المعادلة:

$$V = \text{معدل استقلاب الدواء} = \frac{V_{max}\,[C]}{[C]}$$


بعض الأدوية تدخل مباشرة في الطور II للاستقلاب
الطور الأول I
الدواء
الأكسدة، الإرجاع، و/أو الحلمهة
منتجات مقترنة
الطور الثاني
بعد الطور I، يصبح الدواء مفعلاً، أو لا يتغير أو يتعطل في معظم الأحيان.
الدواء المقترن عادة عاطل

الشكل 15.1 التحول الحيوي للأدوية.

يتم إشباع الإنزيم بالتركيز الدوائي الحر العالي، ويبقى معدل الاستقلاب ثابتاً مع الزمن. يدعى ذلك حرائك الرتبة صفر (أو أحياناً يدعى سريرياً الحرائك اللاخطية). تستقلب كمية ثابتة من الدواء خلال وحدة من الزمن.

B. تفاعلات الاستقلاب الدوائي

لا تستطيع الكلية التخلص من الأدوية الأليفة للشحم Lipophilic التي تعبر بسهولة الأغشية الخلوية ويعاد امتصاصها في النبيب القاصي. لذلك يجب أولاً أن تستقلب العوامل (الأدوية) الذوابة بالشحم في الكبد مستعملة مجموعتين من التفاعلات العامة التي تدعى الطور I والطور II (شكل 15-1).

1. **الطور I.** يحدث فيه تحويل الجزيئات الأليفة للدسم إلى جزيئات أكثر قطبية بإدخال أو كشف مجموعة وظيفية قطبية، مثل $-OH$ أو $-NH_2$. إن الاستقلاب في الطور I قد يزيد أو ينقص النشاط الفارماكولوجي للدواء أو يتركه دون تبدل.

a. **تفاعلات الطور الأول التي تستعمل جملة P450:** يتم تحفيز تفاعلات الطور الأول للاستقلاب الدوائي والتي كثيراً ما تدخل في استقلاب المواد بواسطة بالسيتوكروم P450 (الذي يدعى أيضاً الأوكسيداز الميكروزومي ذو الوظيفة المختلطة):

$$\text{Drug} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \rightarrow \text{Drug}_{\text{modified}} + H_2O + \text{NADP}^+$$

تستمر الأكسدة بارتباط الدواء مع الشكل المؤكسد من الستيوكروم P450، ومن ثم يدخل الأكسجين عبر خطوة إرجاعية مقترناً مع NADPH:إنزيم السيتوكروم P450 أوكسيدو ريدكتاز.

b. **ملخص جملة الستيوكروم P450:** تعد جملة P450 هامة لاستقلاب العديد من المركبات داخلية المنشأ (سترويدات، شحميات،....إلخ) وهامة أيضاً للتحول الحيوي للمواد خارجية المنشأ. يتركب السيتوكروم P450، أو CYP، من العديد من عائلات الهيم الحاوية على نظائر إنزيمية حيث تتوضع في معظم الخلايا، وعلى نحو رئيسي في الكبد والسبيل المعدي المعوي. يشير الرقم العربي إلى اسم العائلة ويتبع بحرف كبير يشير إلى الفصيلة Subfamily (مثلاً CYP3A). ويضاف

رقم آخر للدلالة على نوعية نظير الإنزيم (CYP3A4). هناك العديد من المورثات المختلفة والعديد من الأنزيمات المختلفة، ولذلك تدعى السيتوكرومات P450 بالمتماكبات.ثمة ستة نظائر إنزيمية مسؤولة عن معظم التفاعلات التحفيزية لـ P450، وهي: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2E1 وCYP1A2. إن النسب المئوية للأدوية المتوفرة حالياً والتي هي ركائز لهذه النظائر الإنزيمية هي: 60, 25, 15, 15, 2, 2 بالمئة على التوالي [لاحظ: قد يكون دواء مفرد ركيزة لأكثر من نظير إنزيم]. تتواجد كميات كبيرة من السيتوكروم CYP3A4 في مخاطية المعي، تكون مسؤولة عن الاستقلاب بالمرور الأولي لأدوية مثل Chlorpromazine وClonazepam. تبدي هذه الإنزيمات كما هو متوقع تنوعاً وراثياً مهماً يقتضي وجود أنظمة جرعات مختلفة، والأهم من ذلك أنه يحدد الاستجابات العلاجية وخطر حدوث التأثيرات الضارة. لقد أبدى CYP2D6 خاصة تعدداً شكلياتياً مورثياً. تؤدي الطفرات إلى سعات منخفضة جداً لاستقلاب الركائز. مثلاً لا يستفيد بعض الأشخاص من المسكن الأفيوني Codeine لأنهم يعوزون الأنزيم الذي ينزع الميثيل-O من الدواء حتى يتفعل، ويعتمد هذا التفاعل على CYP2D6. يختلف حدوث التعددية الشكلياتية حسب العرق: 5 إلى 10% عند الأوروبيين القوقاز وأقل من 2% عند سكان جنوب شرق آسيا. هناك تعددية شكلية مشابهة لفصيلة CYP2C. وعلى الرغم من أن CYP3A4 يبدي تنوعاً بين الأفراد أكبر بعشرة أضعاف، فلم يحدد له تعدد شكلياتي.

c. **المحرضات inducers**: تعد الإنزيمات المعتمدة على السيتوكروم P450 هدفاً هاماً للتفاعل الحرائكي بين الأدوية وأحد هذه التفاعلات هو تحريض نظائر إنزيمية محددة لـ CYP المنتقاة. بعض الأدوية قادرة على زيادة تركيب واحد أو أكثر من نظائر الإنزيم CYP، وأهم الأدوية Phenobarbital وRifampin وCarbamazepine. قد يؤدي ذلك إلى ازدياد التحولات الحيوية للدواء وإلى تناقص هام في التراكيز البلازمية للأدوية التي تستقلب بواسطة تلك النظائر الأنزيمية، والذي يقاس بالمساحة تحت المنحني AUC. ويتزامن ذلك مع فقدان التأثير الفارماكولوجي. مثلاً، ينقص الريفامبين Rifampin المضاد للتدرن (ص 402) على نحو هام التراكيز البلازمية لمثبطات بروتياز HIV. فينقص قدرتها على كبت نضج الجسيم الحموي لـ HIV. يبين الشكل 1-16 بعض أهم محرضات النظائر الإنزيمية CYP. تتضمن عواقب زيادة استقلاب الدواء ما يلي: (1) نقصان تراكيزه البلاسمية (2) نقصان نشاط الدواء إذا كان المستقلب غير فعال (3) زيادة نشاط الدواء إذا كان المستقلب فعالاً (4) نقصان التأثير الدوائي العلاجي وبالإضافة إلى الأدوية فإن بإمكان مواد طبيعية وملوثات أن تحرض النظائر الإنزيمية لـ CYP. على سبيل المثال، يمكن لمركبات الهيدروكربون العطرية متعددة الحلقات (والتي توجد كمواد ملوثة في الهواء) أن تحرض CYP1A مما يؤثر على عدة أدوية؛ مثلاً يستقلب كل من amitriptiline و warfarin بواسطة P4501A2، بينما تقوم مركبات الهيدروكربون الحلقية بتحريض P4501A2 مما ينقص التراكيز العلاجية لتلك الأدوية.

نظير الإنزيم: CYP2C9/10

ركائز شائعة	مُحرضات
Warfrin Phenytoin Ibuprofen Tolbutamide	Phenobarbital Rifampin

نظير إنزيم: CYP2D6

ركائز شائعة	مُحرضات
Desipramine Imipramine Haloperidol Propanolol	

نظير إنزيم: CYP3A4/5

ركائز شائعة	مُحرضات
Carbamzepine Cyclosporine Erythromycin Nifedipine Verapamil	Carbamazepine Dexamethasone Phenobarbital Phenytion Rifampin

الشكل 16.1
بعض النظائر الإنزيمية للـ P450

d. **المثبطات Inhibitors**: يعتبر تثبيط النظير الإنزيمي CYP مصدراً هاماً للتداخل الدوائي الذي يؤدي إلى حوادث خطيرة ضارة. إن الشكل الشائع للتثبيط هو التنافس على نظير الإنزيم نفسه. تستطيع بعض الأدوية تثبيط التفاعلات التي هي ليست ركائز لها (مثل Ketoconazole) مؤدية إلى تداخلات دوائية. تستطيع العديد من الأدوية تثبيط واحد أو أكثر من سبل التحول الحيوي المعتمدة على CYP للوارفارين، حيث يعد الأوميبرازول مثبطاً فعالاً لثلاثة من النظائر الإنزيمية المسؤولة عن استقلاب الوارفارين. إذا أخذ الدواءان معاً فإن التركيز البلازمي للوافارين يزداد مما يسبب تثبيطاً أكبر وخطر حدوث النزف والتفاعلات النزفية الخطيرة. (لاحظ: تتضمن أهم مثبطات الـ CYP هي ketoconazol و erythromycin و ritonavir، لأن كلاً منها يثبط العديد من النظائر الإنزيمية لـ CYP.

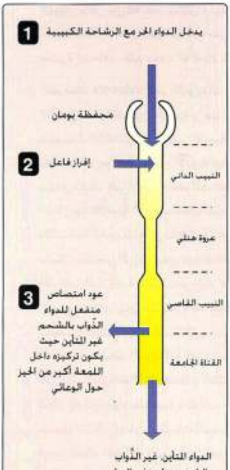
e. **تفاعلات الطور الأول غير المتعلقة بجملة P450**: تتضمن أكسدة الأمين (مثل أكسدة الكاتيكولامينات أو الهستامين)، نزع الهيدروجين من الكحول (مثل أكسدة الإيثانول)، وتفاعلات الأسترة (استقلاب pravastatin في الكبد)، والحلمهة (مثل البروكايين).

2. **الطور الثاني Phase II**: يتضمن هذا الطور تفاعلات الاقتران. إذا أصبح المستقلب من الطور الأول الاستقلابي قطبياً على نحو كافٍ، فيمكن أن يطرح من الكليتين. على الرغم من أن العديد من المستقلبات أليفة للشحم يحتفظ بها في النبيبات الكلوية. ينتج عن تفاعلات الاقتران مع الركيزة داخلية المنشأ مثل حمض الغلوكوروني، وحمض الكبريت، وحمض الأستيك أو الحمض الأميني مركبات قطبية أكثر ذوبانية بالماء غالباً ما تكون عاطلة (غير فعالة) علاجياً. يستثنى من ذلك المورفين . 6 . غلوكورونيد الذي يعتبر أقوى مرتين من المورفين في العديد من طرازات التسكين. يعد الاقتران مع الغلوكورونيد التفاعل الشائع. تكون جملة الاقتران هذه ناقصة عند الوالدان، مما يجعلهم معرضين للأدوية مثل الكلورامفينيكول (راجع صفحة 376). [لاحظ: الأدوية التي تمتلك مجموعات OH .. أو HN2 أو COOH . قد تدخل مباشرة الطور الثاني وتصبح مقترنة دون طور الاستقلاب الأول المسبق]. قد يطرح الدواء القطبي المقترن بعد ذلك بالبول أو الصفراء.

3. **معاكسة ترتيب الأطوار**: لا تخضع جميع الأدوية للطور الأول والثاني بالترتيب. مثلاً يؤستل الإيزونيازيد أولاً (تفاعل من الطور II) ومن ثم يحلمه (يماه) إلى حمض ايزونيكوتينك (تفاعل من الطور I).

IX. الإطراح الدوائي Drug Elimination

يتخلص الجسم من الدواء عبر عدد من الطرق أهمها الإطراح البولي. وتشمل الطرق الأخرى الصفراء، المعي، الرئة، أو الحليب عند الأمهات المرضعات. قد يخضع مرضى الفشل الكلوي للديال خارج الجسم الذي سوف ينزع الجزئيات الصغيرة مثل الأدوية.


1
يدخل الدواء الحر مع الرشاحة الكبيبية
محفظة بومان
2
إفراز فاعل
النبيب الداني
عروة هنلي
3
عود امتصاص منفعل للدواء الذّواب بالشحم غير المتأين حيث يكون تركيزه داخل اللمعة أكبر من الحيز حول الوعائي
النبيب القاصي
القناة الجامعة
الدواء المتأين، غير الذّواب بالشحم يطرح في البول

الشكل 17.1
إطراح الدواء من الكلية.

A. الإطراح الكلوي للدواء

1. **الترشيح الكبيبي:** تدخل الأدوية إلى الكلية عبر الشرايين الكلوية التي تنقسم إلى ضفيرة شعيرية كبيبية. يجري الدواء الحر (غير المرتبط بالألومين) عبر الشقوق الشعيرية لحيز بومان كجزء من الرشاحة الكبية (شكل 17-1). يساوي معدل الترشيح الكبيبي عادة (125/ملي لتر/دقيقة) حوالي عشرين بالمئة من جريان البلازما الكلوي (600 ملي لتر/دقيقة). [لاحظ: الذوبانية بالشحم والباهاء لا تؤثر على مرور الدواء إلى الرشاحة الكبيبية].

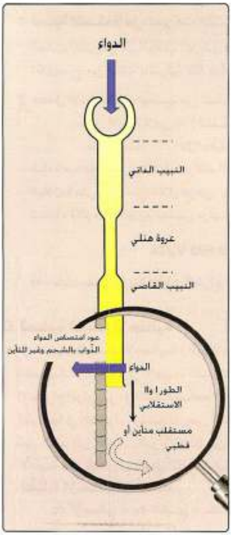
2. **الإفراز عبر النبيب الكلوي الداني:** تغادر الأدوية التي لم تنقل إلى الرشاحة الكبيبيةعبر الشرينات الصادرة، التي تنقسم لتشكل ضفيرة شعيرية محيطة بلمعة الكليون في النبيب الداني. يحدث الإفراز على نحو أولي في النبيبات الدانية بواسطةجملتين للنقل الفاعل المعتمد على الطاقة (يحتاج إلى نواقل)، أحدها من أجل الصواعد (الأشكال غير الآخذة للبروتون من الحموض الضعيفة) والأخرى من أجل الهوابط (الأشكال الآخذة للبروتون من الأسس الضعيفة). يبدي كل من جملتي النقل هاتين نوعية منخفضة ويمكنهما نقل العديد من المركبات، لذلك يمكن أن تحدث المنافسة بين الأدوية على النواقل في كل جملة نقل (مثلاً، راجع البروبنسيد صفحة 513). [لاحظ: يمتلك الولدان والخدج آليات إفراز نبيبية غير كاملة، ويمكن أن يستبقون بعض الأدوية].

3. **عود الامتصاص من النبيب القاصي:** عندما يتحرك الدواء باتجاه النبيب المعوج القاصي، يزداد تركيزه عن الحيز المحيط بالوعاء. قد ينتشر الدواء إذا كان غير مشحون إلى خارج لمعة النفرون عائداً إلى الدوران الجهازي. التحكم بباهاء البول يزيد الشكل المتأين للدواء في اللمعة وقد يفيد ذلك في تقليل درجة عود الامتصاص وبالتالي زيادة تصفية الدواء غير المرغوب. وكقاعدة عامة، يمكن التخلص من الحموض الضعيفة بقلونة البول، كما يمكن التخلص من الأسس الضعيفة بتحميض البول. مثال: مريض تناول جرعة مفرطة من الفينوباربيتال يمكن أن يعطى البيكربونات الذي يقلون البول ويحافظ على الدواء على نحو متشرد فينقص عود امتصاصه. إذا كان الدواء أساساً ضعيفاً كالكوكائين فإن تحميض البول بكلور الأمونيوم NH4Cl يؤدي إلى أخذ الدواء للبروتون ويزيد من تصفيته. تدعى هذه العملية بالمصيدة الأيونية Ion Trapping.

4. **دور استقلاب الدواء:** معظم الأدوية ذوابة في الشحم وتنتشر خارج لمعة النبيب الكلوي بدون تبدل كيميائي عندما يكون تركيز الدواء في الرشاحة أكبر من الحيز المحيط بالوعاء. لتقليل عود الامتصاص هذا، تعدل الأدوية بشكل أساسي في الكبد إلى شكل أكثر قطبية خلال نمطين من التفاعلات: تفاعلات الطور I (ص 14) التي تتضمن إما إضافة مجموعات هيدروكسيل أو نزع مجموعات حاصرة من الهيدروكسيل، أو الكاربوكسيل أو مجموعات الأمين، وتفاعلات الطور II (ص 16) بالاقتران مع السلفات، أو الغليسين، أو حمض الغلوكوروني فيزيد من قطبية الأدوية. الأدوية المقترنة تكون متأنية، والجزئيات المشحونة لا يمكن عود امتصاصها خارج لمعة الكلية (الشكل 18-1).

B. المظاهر الكمية للإطراح الكلوي للدواء

يعبر عن التصفية البلازمية بحجم البلازما الذي يمكن أن ينزع كل الأدوية خلال الزمن المعطى، وواحدتها ملي لتر/دقيقة. تساوي التصفية كمية الجريان البلازمي الكلوي مضروباً بنسبة الاستخلاص، وبسبب أن كلاهما غير متغير خلال الزمن، فالتصفية تكون ثابتة.



الشكل 18.1
تأثير استقلاب الدواء على عود امتصاصه من النبيب القاصي.

1. **نسبة الاستخلاص:** تعبر هذه النسبة عن تناقص تركيز الدواء في البلازما من الجانب الشرياني إلى الجانب الوريدي من الكلية. يدخل الدواء إلى الكلية بالتركيز C1 ويخرج من الكلية بالتركيز C2، فتكون نسبة الاستخلاص = C1 / C2.

2. **معدل الاستخلاص:** يحسب من المعادلة:

معدل الاستخلاص = (التصفية) (التركيز البلاسمي)
ملغ/دقيقة مل/دقيقة ملغ/مل

عادة ما يتبع إطراح الدواء حرائك الرتبة الأولى، حيث يتناقص تركيز الدواء في البلازما على نحو أسي خلال الزمن. يمكن أن يستعمل هذا لتحديد العمر النصفي للدواء (الزمن اللازم لينقص تركيز الدواء في حالة التوازن من C إلى C/2):

$$t_{1/2} = \ln 0.5/K_e = 0.693\ V_d/CL$$

ke = ثابت معدل الرتبة الأولى لإطراح الدواء من إجمالي الجسم، CL = التصفية.

C. تصفية الجسم الإجمالية

إن تصفية الجسم الإجمالية (الجهازية، CL الإجمالية أو CL_t) تساوي مجموع التصفيات الدوائية في الأعضاء المستقلبة للدواء والطارحة له. تعتبر الكلية عضو الإطراح الرئيسي، وكذلك يساهم الكبد بفقدان الأدوية عبر استقلابها و/أو إطراحها في الصفراء، وينتفع المريض المصاب بالفشل الكلوي من الأدوية التي تطرح عبر الكبد إلى الأمعاء والبراز عوضاً عن طرحها في الكلية. قد يعاد امتصاص بعض الأدوية عبر الدوران المعوي الكبدي فيطول بذلك عمرها النصفي. يمكن حساب التصفية الإجمالية من المعادلة:

CL الإجمالي = CL الكبدي + CL الكلوي + CL الرئوي + CL الأخرى

إلا أنه من غير الممكن قياس وجمع هذه التصفيات كلا لوحده. ولكن يمكن أن تشتق التصفية الإجمالية من معادلة الحالة الثابتة:

CL الإجمالية = K_eV_d

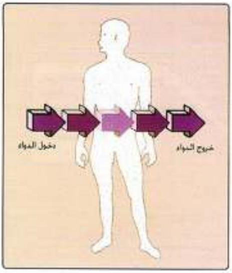
D. الأوضاع السريرية التي تزيد العمر النصفي للدواء

عندما يكون المريض مصاباً بشذوذ يمكن أن يبدل العمر النصفي للدواء، فإن من الضروري ضبط الجرعة. ومن الأهمية بمكان التنبأ بالمرضى الذين من المحتمل أن يتغير العمر النصفي للدواء لديهم. يزداد العمر النصفي للدواء عند: 1) نقص الجريان الكلوي أو نقص الجريان الكبدي كما هي الحال في الصدمة القلبية المنشأ أو الفشل القلبي أو النزف، 2) نقص معدل الاستخلاص كما في مرضى الكلية و 3) نقص الاستقلاب الذي يحدث عند يُثبط التحول الحيوي للدواء من قبل دواء آخر، أو في القصور الكبدي كما في التشمع.

X. حرائك الإعطاء المستمر

وصفت المناقشة السابقة العمليات الحرائكية الدوائية التي تحدد معدل (سرعة) امتصاص الدواء وتوزعه وإطراحه. تصف الحرائك الدوائية أيضاً التبدلات الكمية والتبدلات المعتمدة على الزمن لكل من التركيز البلازمي والكمية الإجمالية للدواء في الجسم

التي تتلو إعطاء الدواء عبر مختلف طرق الإعطاء، وأكثر طريقين شيوعاً هما التسريب الوريدي والإعطاء الفموي لجرعة ثابتة مع فواصل (فترات) زمنية ثابتة (مثلاً قرص واحد كل 4 ساعات). التبدلات الحاصلة بين العمليات سابقة الذكر تحدد نمط الحرائك الدوائية. تتجلى أهمية تحديد الحرائك الدوائية في تحديد العوامل المؤثرة على مستويات الدواء وبقائه في الجسم وأيضاً في مواءمة الاستعمال العلاجي للأدوية ذات السمية العالية المحتملة. [لاحظ: تفترض المناقشة اللاحقة بأن الدواء الموصوف يتوزع في قطاع واحد الجسم. في الحالة الفعلية، تتوازن معظم الأدوية بين اثنين أو ثلاثة من القطاعات، وبذلك تبدي سلوكاً حرائكياً معقداً. ولكن يكفي النموذج الأبسط لإيضاح هذه المفاهيم].

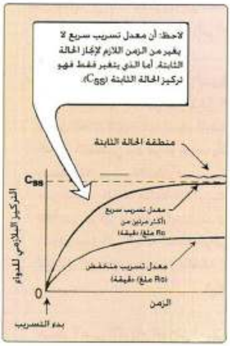


الشكل 19.1
الحالة الثابتة Steady state. دخول (معدل التسريب) يُعادل الخروج (معدل الإطراح).

A. حرائك التسريب الوريدي

يعتبر معدل دخول الدواء إلى الجسم بالتسريب الوريدي المستمر ثابتاً. في معظم الحالات، يطرح الدواء وفق حرائك الرتبة الأولى، حيث يتم تصفية جزء ثابت من الدواء خلال وحدة الزمن. لذلك فإن معدل خروج الدواء من الجسم يزداد بالتناسب مع ازدياد التركيز البلازمي في كل لحظة.

1. **مستويات الحالة الثابتة للدواء في الدم:** يلي التسريب الوريدي البدئي ارتفاع في التركيز البلازمي للدواء إلى أن يتوازن معدل إطراح الدواء من الجسم بدقة مع معدل الدخول. بذلك تحصل الحالة الثابتة عندما يكون التركيز البلازمي للدواء ثابتاً. [لاحظ: معدل (سرعة) إطراح الدواء من الجسم = $(CLt)(C)$، حيث CLt هي التصفية الإجمالية للدواء من الجسم (ص 18)، C هو تركيز للدواء]. يمكن أن يسأل سؤالين حوال تحصيل الحالة الثابتة: الأول: ما هي العلاقة ما بين معدل تسريب الدواء والتركيز البلازمي الممكن تحصيله في الحالة الثابتة (أو الهضبة Plateau)؟ ثانياً: ما هو الزمن المطلوب للوصول للحالة الثابتة للتركيز الدوائي؟

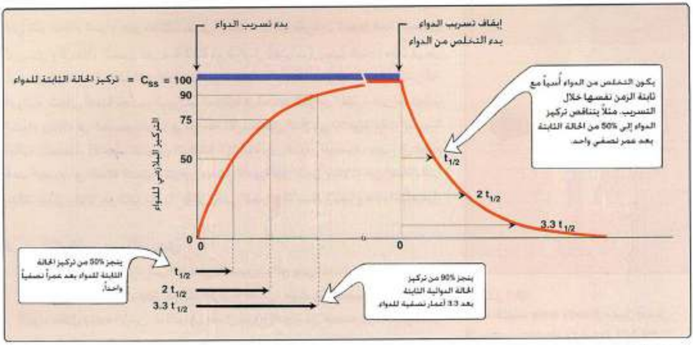


الشكل 20.1
تأثير مُعدل التسريب على تركيز الحالة الثابتة للدواء في البلازما.
(RO = معدل تسريب الدواء)

2. **تأثير معدل تسريب الدواء على الحالة الثابتة:** يمكن الحصول على الحالة الثابتة للدواء عندما يكون معدل اطراح الدواء يساوي معدل الإعطاء (شكل 19-1)، كما هو موصوف بالمعادلة التالية:

$$C_{ss} = R_o / K_e V_d = R_o / CL_t$$

C_{ss}: تركيز الحالة الثابتة للدواء، R_o= معدل التسريب (مثلاً ملغ/دقيقة)، K_e= ثابتة معدل الإطراح بالرتبة الأولى، V_d = حجم التوزع. وبما أن V_d، CL_t، K_e هي ثابتة من أجل لمعظم الأدوية التي تبدي حرائك الدرجة الأولى، فإن C_{ss} تتناسب مع معدل التسريب. مثلاً إذا تم مضاعفة معدل التسريب فإن التركيز البلازمي لتحصيل الحالة الثابتة يتضاعف (شكل 20-1). كذلك تتناسب الحالة الثابتة على نحو عكوسي مع التصفية الدوائية CL_t. فأي عامل ينقص من التصفية كما في الداء الكبدي أو الكلوي يزيد من تركيز الحالة الثابتة للدواء المعطى تسريبياً وريدياً (يفترض أن V_d تبقى ثابتاً).



الشكل 21.1
معدل بلوغ تركيز الحالة الثابتة للدواء في البلازما.

3. **الزمن المطلوب للوصول إلى الحالة الثابتة لتركيز لدواء:** يرتفع التركيز الدوائي من الصفر في بدء التسريب إلى مستوى الحالة الثابتة، C_{ss} (شكل 1-21). إن أسلوب المعدل المجزأ للوصول إلى الحالة الثابتة يتم تحصيله بعملية من الرتبة الأولى.

a. **الأسلوب الأسي للحالة الثابتة:** إن السرعة الثابتة لبلوغ الحالة الثابتة تعادل السرعة الثابتة للإطراح الكلي للدواء من الجسم K_e. بذلك يمكن ملاحظة 50% من تركيز الحالة الثابتة للدواء بعد الوقت المستغرق للتسريب الوريدي t الذي يساوي العمر النصفي $t_{1/2}$ حيث يعرف بأنه الزمن اللازم لينقص التركيز الدوائي بنسبة 50%. يسمح الانتظار لعمر نصفي آخر للتركيز الدوائي بالوصول إلى 75% من تركيز الحالة الثابتة للدواء C_{ss} (راجع شكل 1-21) يكون التركيز الدوائي 90% من تركيز الحالة الثابتة بعد 3.3 عمراً نصفياً. يمكن الافتراض أن الدواء سوف يصل إلى الحالة الثابتة حوالي أربع أعمار نصفية. يحسب الزمن اللازم للوصول إلى جزء محدد من الحالة الثابتة بالتالي:

$$f = 1-e^{-k_e t}$$

حيث f هي الانزياح الجزئي (مثلاً 0.9، إذا كان الزمن اللازم للوصول لتركيز الحالة الثابتة قد حسب) و t عبارة عن الزمن المستغرق منذ بدء التسريب.

b. **تأثير معدل (سرعة) تسريب الدواء:** يعد العمر النصفي أو K_e المحدد الوحيد لمعدل (سرعة) وصول الدواء للحالة الثابتة، ويتأثر معدل الوصول فقط هذا بالعوامل التي تؤثر على العمر النصفي. لا تتأثر سرعة الوصول إلى الحالة الثابتة بمعدل تسريب الدواء. على الرغم من أن ازدياد معدل التسريب الدوائي يزيد من

سـرعة الوصـول إلى أي تركيـز دوائي مفـترض في البلازما، فإنـه لا يؤثر على الزمن المطلوب للوصول لتركيز الحالة الثابتة الأساسي، وذلك لأن تركيز الحالة الثابتة للدواء يزداد مباشرة مع معدل التسريب الوريدي (الشكل 1-20).

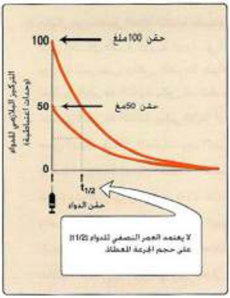
c. **معـدل تناقـص الدواء بعـد إيقاف التسـريب:** يتناقص التركيـز الدوائي البلازمي عندما يتوقف تسريب الدواء إلى الصفر مع نفس زمن المساق الملاحظ للوصول للحالة الثابتة (راجع شكل 1-21). يعبر عن هذه العلاقة بالآتي:

$$C_t = C_0 - e^{-K_e t}$$

حيـث C_t التركيز البلازمي للدواء في أي زمن، C_0 التركيز البلازمي البدئي، K_e ثابتة معدل الإطراح من الرتبة الأولى، t الزمن المستغرق.

d. **جرعـة التحميـل:** قـد يكون التأخـر في تحقيق المسـتويات البلازميـة المرغوبة غير مقبول سـريرياً. لذلك يمكن حقن "جرعـة تحميل" للدواء كجرعة مفردة (وحيدة) لتحقيق المستوى البلازمي المرغوب بسرعة، ويليها التسريب للمحافظة علـى الحالة الثابتة (جرعة المداومة). يمكن أن تحسـب جرعة التحميل عموماً كالتالي:

جرعة التحميل = (Vd) (التركيز البلازمي المرغوب للحالة الثابتة)



الشكل 22.1
تأثير جرعة وريدية وحيدة من الدواء على المستويات البلازمية.

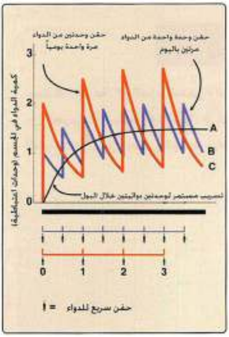
B. حرائك أنظمة الجرعة الثابتة/بفواصل زمنية ثابتة

يعتبر إعطاء الدواء بجرعات ثابتة بدلاً من التسريب الوريدي المستمر أكثر ملاءمة. ولكن الجرعات الثابتة بفواصل زمنية ثابتة ينتج عنها تموجات في المسـتوى الدوراني للدواء معتمدة على الزمن.

1. **حقنـة وريديـة مفردة:** يفترض للتبسـيط أن الدواء المحقون يتوزع بسـرعة في قطاع واحد مفرد. وذلك لأن معدل (سرعة) الإطراح تكون من الرتبة الأولى فيما يتعلـق بتركيز الـدواء، فإن المسـتوى الدوراني للدواء يتناقص على نحو أسـي مع الزمن (شكل 1-22) [لاحظ: لا يعتمد العمر النصفي على جرعة الدواء المعطى].

2. **الحقـن الوريديـة المتعددة:** عندما يعطى الدواء علـى نحو مكرر بفواصل زمنية منتظمة، فإن التركيز البلازمي يزداد حتى يصل للحالة الثابتة (شكل 1-23). ولأن معظم الأدوية تعطى بفواصل أقصر من خمسة أمثال عمرها النصفي وتطرح على نحو أسي مع الزمن، فإن بعضاً من الدواء يبقى في الجسم بعد الجرعة الأولى حين يحـين موعد الجرعة الثانية، ويبقى أيضـاً بعض الدواء من الجرعة الثانية عندما يحـين موعد الجرعة الثالثة وهكذا. لذلك يتراكم الدواء خلال الفترات الجرعية، وتتـوازن تماماً سـرعة فقد الدواء (الذي يسـاق بارتفاع التركيـز البلازمي) مع معدل إعطاء الدواء حتى يتم تحقيق الحالة الثابتة.

a. **تأثـير تواتر الجرعـة:** يتذبذب التركيز البلازمي للدواء حول قيمة متوسـطة. إن استعمال جرعات صغيرة بفواصل زمنية قصيرة ينقص من مدى (سعة) تأرجح التركيـز البلازمي للدواء. ولكن تواتـر الجرعات لا يؤثر على التركيز البلازمي للدواء في الحالة الثابتة وسرعة الوصول إليها.



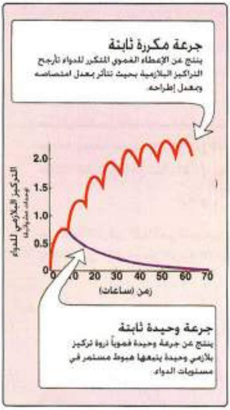
الشكل 23.1
التنبؤ بالتراكيز البلازمية لدواء معطى تسريباً (A)، حقن مرتين يومياً (B) أو مرة واحدة يومياً (C). يفترض هذا الطرز امتزاجاً سريعاً في قطاع مفرد من الجسم وعمراً نصفياً يعادل 12 ساعة.

b. **مثـال عن تحقيق الحالة الثابتة باسـتعمال أنظمة جرعـات مختلفة:** يظهر المنحني B في الشـكل 23 ـ 1 كميـة الدواء في الجسـم عند إعطاء واحـد غرام من الدواء وريدياً للمريض، وتكرر الجرعة بفواصل مناسـبة للعمر النصفي للدواء. عندما تعطـى الجرعة الثانية يكون قد تبقـى نصف وحدة من الجرعة الأولى. و عندما تعطـى الجرعة الثالثة يبقى ثلاثة أرباع وحدة مـن الدواء. تزداد الكمية الأدنى مـن الدواء خـلال الفترات بين الجرعات على نحو مترق وتصل إلى قيمة وحدة واحـدة، بينمـا تصـل القيمـة العظمى الـتي تلي مباشـرة إعطاء الـدواء، على نحـو مترقي إلى وحدتـين 2.00. لذلك، وخلال الحالة الثابتـة يتم فقدان وحدة واحـدة مـن الدواء خلال فـترة الجرعة، الـتي تتوافق تماماً مع سـرعة إعطاء الـدواء، وبذلك يسـاوي معدل الدخـول «Rate In» معدل الخـروج «Rate Out». في حالـة التسـريب الوريدي يتم إنجاز 90% من قيمة الحالـة الثابتة خلال 3.3 من الأنصاف العمرية.

3. **الأدويـة المعطاة فمويـاً:** تعطى معظم الأدويـة لمرضى العيـادات الخارجية على أسـاس فموي بجرعة ثابتـة على فترات ثابتة؛ مثلاً، جرعـة معينة تؤخذ مرة، أو مرتـان أو ثلاثة يومياً. وبخلاف الحقـن الوريدي، قد يمتص الدواء المعطى فموياً ببطء ويتأثر التركيز البلازمي للدواء بسـرعة امتصاصه وسـرعة إطراحه (شكل 1-24). يمكن أن يعبر عن هذه العلاقة بالآتي:

$$\boxed{C_{SS} = \frac{1}{(K_e)(V_d)} \frac{(D)(F)}{T}}$$

حيث D= الجرعة، F = الجزء الممتص (التوافر الحيوي)، T = فترة الجرعة (الفاصل بين الجرعات)، C_{ss} = تركيز الدواء في الحالة الثابتة، K_e = ثابتة معدل الرتبة الأولى لإطراح الدواء من إجمالي الجسم، وV_d=حجم التوزع.



جرعة مكررة ثابتة
ينتج عن الإعطاء الفموي المتكرر للدواء تأرجح التراكيز البلازمية بحيث تتأثر بمعدل امتصاصه ومعدل إطراحه.

جرعة وحيدة ثابتة
ينتج عن جرعة وحيدة فموياً ذروة تركيز بلازمي وحيدة يتبعها هبوط مستمر في مستويات الدواء.

الشكل 24.1
التنبؤ بالتراكيز البلازمية لدواء معطى عن طريق الفم على نحو متكرر

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.1. أي من العبارات التالية صحيحة؟

A. تمتص الأسس الضعيفة على نحو كافٍ عبر الخلايا الظهارية للمعدة.

B. إعطاء الأتروبين يسرع من امتصاص دواء ثان مشارك.

C. يمكن للدواء الذي يبدي حجم توزع كبير أن ينزع على نحو كافٍ بالديال البلازمي.

D. الانفعالات الكربية قد تؤدي إلى بطء امتصاص الدواء.

E. إذا كان حجم توزع الدواء صغيراً، فإن معظم الدواء يكون في الحيز خارج البلازما.

الجواب الصحيح = D. يحث كل من التمرين والانفعالات الشديدة على إنتاج الودي الذي يبطء بدوره من إفراغ المعدة. يكون الأساس الضعيف أخذ للبروتون في المعدة، وذو شكل مشحون حيث لا يعبر بسهولة الخلايا الظهارية للمعدة. الأتروبين هو محصر لا ودي يبطء إفراغ المعدة ما يؤخر معدل امتصاص الدواء. يستدعي حجم التوزع الكبير بأن معظم الدواء موجود في الحيز خارج البلازما. وسوف لن يجدي الديال في هذه الحالة. يشير حجم التوزع الصغير إلى الارتباط الكبير مع بروتينات البلازما

2.1. أي من التالي صحيحاً بالنسبة للدواء الذي يطرح من البلازما وفق حرائك الرتبة الأولى؟

A. يكون العمر النصفي للدواء متناسباً مع تركيزه البلازمي.

B. إن كمية الدواء المطروحة خلال وحدة زمنية ثابتة.

C. إن معدل الإطراح يتناسب مع التركيز البلازمي.

D. يتضمن الإطراح تفاعلاً إنزيمياً محدداً للسرعة يعمل بسرعته القصوى Vm.

E. يكون مخطط تركيز الدواء مقابل الزمن خطاً مستقيماً.

الجواب الصحيح = C. تعرف حرائك الرتبة الأولى بالتناسب المباشرين التركيز والمعدل. العمر النصفي للدواء ثابتاً. تفاعل الرتبة الأولى تتضمن ذلك الجزء من الدواء المطروح وليس كمية ثابتة من الدواء. إن التفاعل الإنزيمي المحدود السرعة يبدي حرائك الرتبة صفر تبدي حرائك الرتبة صفر مخطط مستقيم للغاريتم لتركيز الدوائي مقابل الزمن

3.1. عولج مريض بدواء A يمتلك ألفة عالية تجاه الألبومين ووصف بمقدار لا يزيد عن السعة الرابطة للألبومين. أضيف الدواء B لنظام المعالجة. يمتلك الدواء B ألفة عالية للألبومين أيضاً، ولكن اعطي بمقادير أقوى أعلى 100 مرة من السعة الرابطة للألبومين. أي من التالي يحدث بعد إعطاء الدواء B؟

A. ازدياد التركيز النسيجي للدواء A.

B. إنقاص التركيز النسيجي للدواء A.

C. إنقاص حجم التوزع للدواء A.

D. إنقاص العمر النصفي للدواء A.

E. إضافة كمية أكثر من الدواء A يبدل على نحو هام من التركيز البلازمي للدواء B غير المرتبط.

الجواب الصحيح = A. يرتبط الدواء A بدرجة كبيرة مع الألبومين، ويكون فقط جزء صغير منه حراً يحتجز معظم الدواء A على الألبومين على نحو خامل من الناحية الفارماكولوجية. إذا أعطي الدواء B فإنه يزيح الدواء A من الألبومين ما يؤدي لازدياد سريع في التركيز البلازمي الحر للدواء A، حيث يكون 100% منه حراً الآن. ينتقل الدواء A من البلازما إلى الماء الخلالي والأنسجة. يزداد حجم توزع الدواء A مقللاً بذلك من وصول الدواء إلى أعضاء الإطراح ويطيل عمر الدواء. ولأن الدواء B موجود مسبقاً أكثر بمئة ضعف بحيث يزيد عن السعة الرابطة للألبومين فإن إزاحة بعض من الدواء B عن الألبومين لا يؤثر على تركيزه المصلي.

4.1. إن إضافة حمض الغلوكورونيك إلى الدواء:
A. ينقص ذوبان الدواء بالماء.
B. يؤدي عادة إلى تعطيل الدواء.
C. هو مثال عن تفاعل الطور الأول.
D. يحدث بنفس السرعة عند البالغين والوالدان.
E. له علاقة بالسيتوكروم P450.

الجواب الصحيح =B. إن إضافة حمض الغلوكوكورونيك إلى الدواء تمنع المستقبلات من التعرف عليه. إن حمض الغلوكوكورنيك مشحون واقترانه بالدواء يزيد من ذوبانه بالماء. يعد الاقتران من تفاعلات الطور II. الولدان لديهم عوز في إنزيمات الاقتران. يدخل السيتوكروم P450 في تفاعلات الطور I.

5.1. إن الأدوية التي تبدي حرائك الرتبة صفر للإطراح:
A. هي أكثر شيوعاً من تلك التي تبدي حرائك الرتبة الأولى.
B. ينقص فيها التركيز على نحو أسي مع الزمن.
C. تمتلك عمراً نصفياً غير معتمد على الجرعة.
D. تبدي شكلاً خطياً لتركيز الدواء مقابل الزمن.
E. يطرح جزء ثابت من الدواء خلال وحدة الزمن.

الجواب الصحيح = D. تبدي الأدوية ذات حرائك الرتبة صفر للإطراح علاقة خطية بين تركيز الدواء والزمن. في معظم الأوضاع السريرية يكون تركيز الدواء أقل بكثير من ثابتة مايكل منتن (K_m). ويكون تناقص تركيز الدواء خطياً مع الزمن. يزداد العمر النصفي للدواء مع الجرعة. تطرح كمية ثابتة من الدواء خلال وحدة الزمن.

6.1. أعطي دواء بجرعة وحيدة 100 ملغ، ونتج عنه تركيز بلازمي يعادل 20 مكروغرام/مل. فإن حجم توزعه الظاهري يكون (بافتراض أن التوزع سريع وإطراحه قبل قياس المستوى البلازمي الذروي مهمل):
A. 0.5 لتر.
B. 1 لتر.
C. 2 لتر.
D. 5 لتر.
E. 10 لتر.

الجواب الصحيح = D. إن Vd = D/C، حيث D = الكمية الإجمالية للدواء في الجسم وC= التركيز البلازمي للدواء. وبالتالي:

Vd = 100 mg / 20 mg/mL = 100 mg / 20 mg / L = 5 L

7.1. أعطي دواء عمره النصفي 12 ساعة تسريبياً وريدياً مستمراً. كم يحتاج من الزمن للوصول إلى 90% من مستوى الحالة الثابتة النهائية؟
A. 18 ساعة.
B. 24 ساعة.
C. 30 ساعة.
D. 40 ساعة.
E. 90 ساعة.

الجواب الصحيح: D. يمكن الوصول إلى 90% من تركيز الحالة الثابتة النهائية بعد: 3.3 × العمر النصفي = 3.3 × 12 = ~40 ساعة.

8.1. أي من التالي يؤدي إلى مضاعفة تركيز حالة الثبات الدوائي؟
A. مضاعفة سرعة (معدل) التسريب.
B. المحافظة على سرعة التسريب، مع مضاعفة جرعة التحميل.
C. مضاعفة سرعة التسريب مع مضاعفة تركيز الدواء المسرب.
D. ازدياد سرعة التسريب إلى ثلاثة أضعاف.
E. ازدياد سرعة التسريب إلى أربعة اضعاف.

الجواب الصحيح = A. إن تركيز الحالة الثابتة يتناسب مباشرة مع سرعة التسريب. يؤدي ازدياد جرعة التحميل إلى ازدياد عابر في المستوى الدوائي ولكن تبقى الحالة الثابتة دون تبدل. تؤدي مضاعفة كل من سرعة التسريب وتركيز الدواء المسرب إلى ازدياد تركيز الحالة الثابتة إلى أربعة أضعاف. يؤدي ازدياد سرعة التسريب إلى ثلاثة أو أربعة أضعاف إلى ازدياد ثلاثة أو أربعة أضعاف تركيز الحالة الثابتة للدواء.

2

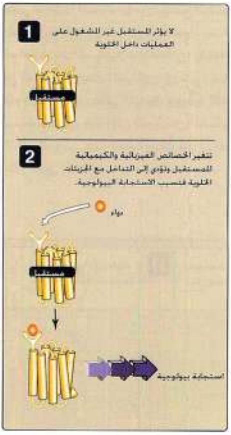
التداخلات الدوائية مع المستقبلات: الفارماكوديناميكيا

I. نظرة عامة

تحدث التأثيرات النافعة والضارة لمعظم الأدوية من خلال تداخلها مع المستقبلات - التي تعد جزئيات كبيرة مستهدفة وتوجد على سطح الخلية أو داخلها. ترتبط المستقبلات بالأدوية وتبتدئ حدثيات تؤدي إلى نشاط كيميائي حيوي و/أو فيزيائي حيوي ضمن الخلية، وبالتالي تؤثر في وظيفة العضو (الشكل 2-1). قد تتداخل الأدوية مع المستقبلات عبر العديد من الطرق، فقد ترتبط الأدوية بالإنزيمات (مثل تثبيط إنزيم ديهيدرفولات ريدكتاز بالتريميثوبريم Trimethoprime، ص 394)، أو بالحموض النووية (مثل حصر التناسخ بالداكتينومايسين Dactinomysin، ص 469)، أو بالمستقبلات الغشائية (مثل تبديل نفوذية الغشاء بالبيلوكاربين Pilocarpine، راجع ص 49). في كل حالة، يؤدي تشكل مركب دواء مستقبل في كل حالة إلى استجابة بيولوجية. وتسمى معظم المستقبلات وفقاً للدواء أو المادة الكيميائية التي ترتبط بها أفضل ارتباط؛ مثلاً، هناك "مستقبل الهيستامين". قد تملك الخلية مئات آلاف المستقبلات للجائن (أدوية) محددة. كذلك، قد يمتلك الدواء مستقبلات مختلفة كل منها متخصص بلجين محددة. ففي القلب، هناك مستقبلات بيتا للنورإيبينفرين، ومستقبلات موسكارينية للأسيتيل كولين. وتتداخل هذه المستقبلات بشكل ديناميكي لتتحكم بالوظائف الحيوية للقلب. تتناسب سعة الاستجابة مع عدد معقدات دواء-مستقبل:

دواء + مستقبل $\rightleftharpoons$ معقد دواء-مستقبل ← تأثير بيولوجي

يرتبط هذا المفهوم على نحو وثيق مع تشكيل المعقدات بين الإنزيم والركيزة، أو الضد والمستضد؛ ولهذه التداخلات العديد من الملامح المشتركة، أهمها نوعية المستقبل تجاه لجين محددة. ولكن المستقبل لا يمتلك فقط القدرة على تمييز اللجين، بل يستطيع أيضاً الاقتران أو التبيغ (to transduce) باللجين محدثاً بذلك استجابة ناجمة عن تبدلات شكلية أو تأثير كيمائي بيولوجي. على الرغم من معظم قسماً كبيراً من هذا الفصل سيركز على تداخلات الأدوية مع مستقبلات محددة، فيجب الانتباه إلى أنه ليست كل الأدوية تؤثر من خلال تداخلها مع مستقبلات؛ مثلاً، تقوم مضادات الحموضة بتعديل الحمض المعدي المفرط كيميائياً منقصة من أعراض الحرقة. يقدم هذا الفصل دراسة الفارماكوديناميكيا - أي تأثير التراكيز الدوائية على الاستجابة. تتناول الفارماكوديناميكيا دراسة تداخل الأدوية مع المستقبلات، والنتائج الجزيئية لهذه التداخلات وتأثيراتها على المريض.

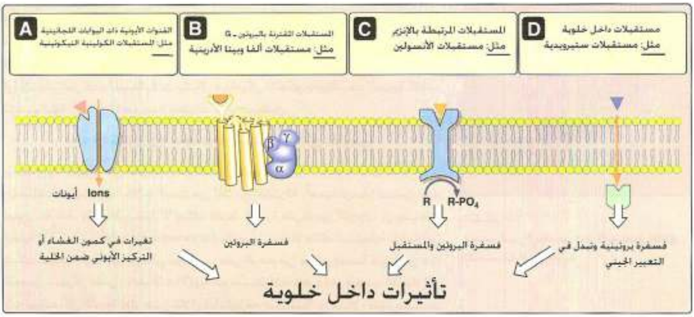

1
لا يؤثر المستقبل غير المشغول على العمليات داخل الخلوية
مستقبل
2
تتغير الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمستقبل وتؤدي إلى التداخل مع الجزيئات الخلوية فتسبب الاستجابة البيولوجية.
دواء
مستقبل
استجابة بيولوجية

الشكل 1.2
بسبب تمييز الدواء من قبل المستقبل إطلاق الاستجابة البيولوجية

أحد المبادئ الأساسية للفارماكوديناميكيا هي أن الأدوية تقوم فقط بتعديل عمليات كيميائية حيوية وفيزيولوجية موجودة مسبقاً؛ إنها لا تحدث تأثيرات بحد ذاتها.

II. كيمياء المستقبلات واللجائن

ينطوي تداخل المستقبلات مع اللجائن تشكل روابط كيميائية. غالباً ما تكون روابط هيدروجينية وروابط كهربية ساكنة، بالإضافة إلى تداخلات ضعيفة تكتنف قوى فاندرفالالس. تعتبر هذه الروابط هامة في تحديد انتقائية المستقبلات، وذلك لأن قوة هذه الروابط غير المتكافئة ترتبط عكسياً مع المسافة بين الذرات المتداخلة. لذلك يتطلب الارتباط الناجح للدواء تلائماً تاماً مع ذرات اللجين مع ذرات المستقبل المتممة. تكون الروابط عادة عكوسة فيما عدا عدد ضئيل من الأدوية التي ترتبط بشكل تكافؤي مع وجهاتها (مثلاً، حاصر ألفا اللاانتقائي فينوكسي بنزامين، ومثبطات الأستيل كولين أستراز في صنف الفوسفات العضوي). يحدد كل من الشكل والحجم وتوزع الشحنة على جزيئة الدواء أياً من مواضع الربط التي لا تحصى في الخلايا والأنسجة عند المريض يمكنها أن تتداخل مع اللجين. يساعد مفهوم القفل والمفتاح في فهم التداخل الحاصل بين المستقبلات واللجائن. يشبه اللجين بالمفتاح الذي يتطلب تلائماً دقيقاً مع القفل الذي يمثل المستقبل. إن فتح القفل تقابل تفعيل المستقبل. إذاً، التداخل بين اللجين والمستقبل عالي النوعية. وبوجود اللجين يخضع المستقبل إلى تغير شكلي بحيث يرتبط باللجين. فإذا كان اللجين من المشابهات agonists تفعل المستقبل مؤدياً لحدوث التأثير الدوائي. هذا النموذج يفترض أن المستقبل مرن، وليس صلباً كما هو الحال في مثال القفل والمفتاح.


A
القنوات الأيونية ذات البوابات اللجائنية
مثل: المستقبلات الكولينية النيكوتينية
B
المستقبلات المقترنة بالبروتين - G
مثل: مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية
C
المستقبلات المرتبطة بالإنزيم
مثل: مستقبلات الأنسولين
D
مستقبلات داخل خلوية
مثل: مستقبلات ستيرويدية
β
γ
α
Ions أيونات
R
R-PO4
تغيرات في كمون الغشاء أو التركيز الأيوني ضمن الخلية
فسفرة البروتين
فسفرة البروتين والمستقبل
فسفرة بروتينية وتبدل في التعبير الجيني
تأثيرات داخل خلوية

الشكل 2.2

آليات نقل الإشارة عبر الغشاء. A: ارتباط اللجائن مع موضع خارج خلوي من القناة ذات البوابة اللجائنية B: ارتباط اللجين مع موضع من مستقبل معوج مقترن مع البروتين G. C: ارتباط اللجائن مع موقع خارج خلوي من المستقبل فيفعّل إنزيم الكيناز. D: ينتشر اللجين الذواب بالشحم عبر الغشاء ويتداخل مع مستقبله داخل الخلوي.

III. عائلات المستقبل الرئيسية

يعرف المستقبل من الناحية الفارماكولوجية كجزئية حيوية يستطيع الدواء أن يرتبط بها وينتج استجابة قابلة للقياس. لذلك تعتبر الإنزيمات والبروتينات البنيوية مستقبلات دوائية. ولكن المصدر الأكثر غنى للمستقبلات الدوائية هو البروتينات المسؤولة عن تحويل الإشارات خارج الخلوية إلى استجابات داخل خلوية. يمكن أن تقسم هذه المستقبلات إلى أربع عائلات: 1) الأقنية الشاردية ذات البوابات اللجائنية، 2) المستقبلات المقترنة بالبروتين G، 3) المستقبلات المرتبطة بالإنزيم، 4) المستقبلات داخل الخلوية (الشكل 22). يعتمد نوع المستقبل الذي سيرتبط به اللجين على طبيعة اللجين. تتداخل اللجائن الكارهة للماء مع المستقبلات الموجودة على سطح الخلية (العائلات 1، 2 و3). وبالمقابل، يمكن للّجائن الكارهة للماء أن تدخل الخلايا عبر الطبقات الشحمية المضاعفة للغشاء الخلوي لتتداخل مع المستقبلات الموجودة داخل الخلية (العائلة 4).

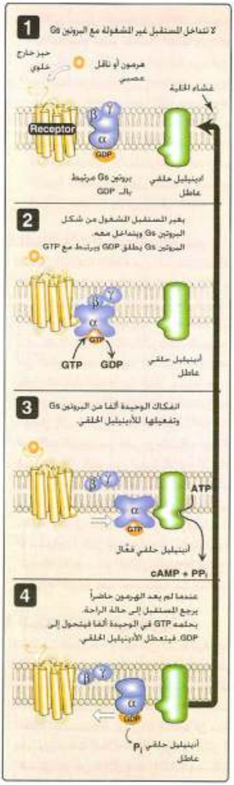
A. القنـوات الأيونيـة ذات البوابـات اللجائنيـة Ligand-gated Ion channels

channels: تشـكل العائلـة الأولى للمسـتقبلات قنـوات شـاردية (أيونيـة) ذات البوابات اللجائنية مسـؤولة عن تنظيم جريان الشـوارد عبر أغشية الخلية (الشكل 2-2 A). ينظم نشـاط هذه القنوات بارتباط اللجين مع القناة. تكون اسـتجابة هذه المسـتقبلات سـريعة، خلال بعض ميليـات من الثانية. ويعد مسـتقل GABA حمض الغاما أمينوبوتيريك مثالاً هاماً عن المستقبلات ذات البوابات اللجائنية التي تتعدل وظائفها بالعديد من الأدوية. ينتج عن تنبيه المستقبلات النيكوتينية بالأستيل كولين دخـول الصوديـوم وتوليد كمون العمل وتفعيل التقلـص في العضلات الهيكلية. بينما تحسـن البنزوديازيبينات من تنبيه مسـتقبل الغابا (GABA) بواسطة الغابا، مؤدية إلى زيـادة دخول الكلوريد وحدوث فرط الاسـتقطاب في الخلية. على الرغم من أن كـون القنوات الشـاردية غير مرتبطة بالبوابـات اللجائنية، كقنـاة الصوديوم ذات البوابـات الفولتاجيـة Voltage-Gated، تعتبر تلك القنوات مسـتقبلات دوائية هامة للعديد من الأصناف الدوائية، من بينها المخدرات الموضعية.

B. المستقبلات المقترنة بالبروتين G.

تتألـف العائلة الثانية من المسـتقبلات من المسـتقبلات المقترنـة بالبروتين G. حيث تتشـكل من ببتيد مفرد يمتلك سبع فسحات ضمن الغشاء، وترتبط هذه المستقبلات مـع البروتـين G (Gs) وتمتلك ثلاث وُحيـدات Subunits. الوحيدة ألفا α التي ترتبط مـع الغوانوزيـن ثلاثي الفوسـفات (GTP)، والوحيدة بيتا غاما (β γ) (الشـكل 2-3). إن الارتباط الملائم للجين مع الناحية خارج الخلوية من المسـتقل يفعل البروتين G فيتحول GTP إلى غوانوزين ثنائي الفوسـفات (GDP) على الوحيدة ألفا (α). يتفكك البروتـين G فتتداخل كل من الوحيـدة α-GTP والوحيدة β γ مع مكونات خلوية فاعلة أخرى، غالباً أنزيم أو قناة شـاردية. يمكن لهذه المكونات أن تبدل تركيز المراسـيل الثانويـة المسـؤولة عن أفعال لاحقة ضمـن الخلية. ينتج عن تنبيه هذه المسـتقبلات استجابات تدوم عدة ثواني إلى دقائق.

1. **المراسيل الثانوية:** إنها أساسية في توصيل وتضخيم الإشارات الآتية من المستقبل المرتبط بالبروتين G، السـبيل الشـائع الذي يفتح بالبروتين المنبه (Gs) وبروتينات G الأخـرى، هو تفعيـل الأدينليل الحلقي بواسـطة الوحيـدات α-GTP، والتي تؤدي إلى إنتـاج الأدينوزين الحلقي أحادي الفسـفات (cAMP) وهو مرسـال ثانوي ينظم فسـفرة البروتين G. يفعل البروتين G أيضا الفسـفوليباز C المسؤول عن استحداث اثنين من المراسـيل الثانوية التي سميت إينوزيتول 1، 4، 5 ثلاثي الفوسـفات (IP3)


1
لا تتداخل المستقبل غير المشغولة مع البروتين Gs
حيز خارج خلوي
هرمون أو ناقل عصبي
غشاء الخلية
Receptor
β
γ
α
GDP
بروتين Gs مرتبط بالـ GDP
ادينليل حلقي عاطل
2
يغير المستقبل المشغول من شكل البروتين Gs ويتداخل معه.
البروتين Gs يطلق GDP ويرتبط مع GTP
GTP
GTP
GDP
أدينليل حلقي عاطل
3
انفكاك الوحيدة ألفا من البروتين Gs وتفعيلها للأدينليل الحلقي.
ATP
أدينليل حلقي فعّال
cAMP + PPi
4
عندما لم يعد الهرمون حاضراً يرجع المستقبل إلى حالة الراحة.
يحلمه GTP في الوحيدة ألفا فيتحول إلى GDP، فيتعطل الأدينليل الحلقي
Pi
أدينليل حلقي عاطل

الشكل 3.2

إن التعرف على الإشارة الكيميائية من قبل البروتين -G المقترن مع المستقبلات الغشائية يحرض لازدياد (أو إنقاص في بعض الأحيان) في فعالية أنزيم الأدينيليل الحلقي.

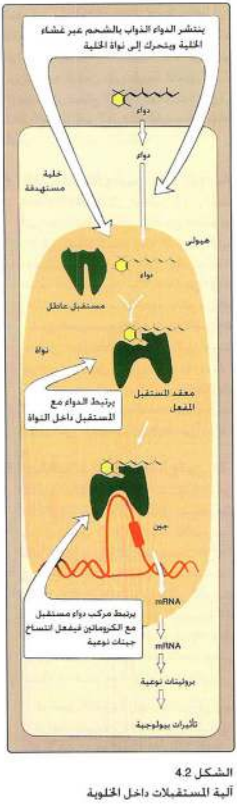
وثنائي أسيل غليسيرول (DAG)، تعتبر هذه المستقبلات مسؤولة عن تنظيم تراكيز الكالسيوم الحر ضمن الخلية وبروتينات أخرى أيضاً. تترجم هذه العائلة من المستقبلات الإشارات المشتقة من الروائح، الضوء، والعديد من النواقل العصبية، بما فيها نورإيبينفرين ودوبامين وسيروتونين وأسيتيل كولين. المستقبلات المرتبطة بالبروتين G تفعل أيضا الإنزيم المحلق للغوانيليل الذي يحول GTP إلى الغوانوزين الحلقي أحادي الفوسفات (cGMP) وهو مرسال ثانوي رابع يفعل كيناز البروتين المعتمد على cGMP. إن نقل الإشارة بواسطة cGMP ضروري فقط في خلايا قليلة، كما في مخاطية الأمعاء والعضلات الملساء الوعائية حيث تسبب ارتخائها. بعض الأدوية كالسيلدينافيل تسبب توسعاً وعائياً عبر التداخل مع إنزيمات فوسفوداي إستراز محددة والتي تتحلل cGMP.

C. المستقبلات المرتبطة بالإنزيم

تشكل العائلة الثالثة من المستقبلات التي تمتلك فعالية إنزيمية عصارية خلوية Cytosolic كمكون متكامل لوظيفتها أو بنيتها (الشكل 2-2 C). إن ارتباط اللجين مع الميدان خارج الخلوي يفعل أو يثبط النشاط الإنزيمي العصاري الخلوي. تتراوح مدة الاستجابات لتنبيه هذه المستقبلات من دقائق إلى ساعات. إن أكثر المستقبلات المرتبطة بالأنزيمات شيوعاً (عامل النمو البشروي، عامل النمو المشتق من الصفيحات، الببتيد الأذيني المدر للصوديوم، الإنسولين، وغيرها) هي تلك التي يكون نشاط التيروزين كيناز جزءاً من بنيتها. في الحالة النموذجية، عند ارتباط اللجين بوحيدات المستقبل فإن المستقبل يخضع إلى تبدلات شكلية، متحولاً من الشكل العاطل إلى شكل الكيناز النشيط. تحدث فسفرة ذاتية للمستقبل المفعل الذي يفسفر ثمالات التيروزين على بروتينات نوعية. إن إضافة مجموعة الفوسفور يمكنها أن تبدل بشكل كبير من البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين، فهي بذلك تعمل كمفتاح تشغيل جزيئي. على سبيل المثال، عندما يرتبط الأنسولين، الهرمون الببتيدي، مع جزيئين من مستقبله، فإن النشاط الداخلي للتيروزين كيناز يسبب فسفرة ذاتية للمستقبل ذاته، والذي بدوره يفسفر الجزيئات المستهدفة (الببتيدات الركائزية لمستقبل الأنسولين) التي بدورها تفعل إشارات خلوية هامة مثل IP3 وجملة البروتين كيناز المحدثة للانقسام الفتيلي Mitogen. ينتج عن شلال التفعيلات هذا الشلال تضاعف الإشارة الأولية على نحو شبيه لما يحدث مع المستقبلات المقترنة بالبروتين G.

D. المستقبلات داخل الخلوية

تختلف العائلة الرابعة من المستقبلات عن سابقاتها الثلاثة بأن المستقبل يكون بكامله داخل الخلية، ولذلك يتوجب على اللجين أن ينتشر إلى داخل الخلية حتى يتداخل معه (شكل 2-4). ويضع ذلك قيوداً على الخصائص الفيزيائية الكيميائية للجائن بحيث يجب أن تكون ذوابة بالشحم بشكل كاف وقابلة للعبور عبر غشاء الخلية المستهدفة. ولأن هذه اللجائن ذوابة بالشحم فإنها تنقل في الجسم محمولة على بروتينات البلازما كالألبومين. تؤثر الهرمونات الستيرويدية فعلها على الخلايا المستهدفة من خلال هذه الآلية للمستقبلات داخل الخلوية. إن ارتباط اللجين مع مستقبله يتبع نموذجاً عاماً يتم فيه تفعيل المستقبل بسبب تفكك ببتيد صغير كابت Repressor. يهاجر المعقد لجين-مستقبل المفعل إلى النواة، حيث يرتبط مع سلاسل DNA نوعية مما ينتج عنه تنظيم التعبير المورثي. إن المساق الزمني اللازم لتفعيل واستجابة هذه المستقبلات أطول بكثير من الآليات الأخرى الموصوفة سابقاً. ولأن التعبير المورثي يتغير، ويتبعه تغير تركيب البروتين، فإن الاستجابات الخلوية لا يمكن مراقبتها قبل مضي وقت معتبر (ثلاثين دقيقة أو أكثر)، كما أن مدة الاستجابة (من ساعات إلى أيام) وهي أطول مما هي لدى عائلات المستقبلات الأخرى.

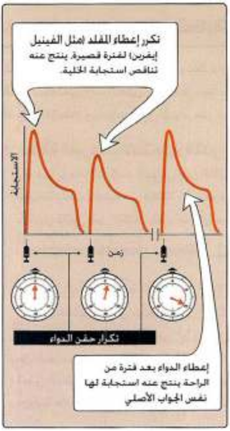

ينتشر الدواء الذواب بالشحم عبر غشاء الخلية ويتحرك إلى نواة الخلية
دواء
دواء
خلية مستهدفة
هيولى
دواء
مستقبل عاطل
نواة
معقد المستقبل المفعل
يرتبط الدواء مع المستقبل داخل النواة
جين
mRNA
يرتبط مركب دواء مستقبل مع الكروماتين فيفعل انتساخ جينات نوعية
mRNA
بروتينات نوعية
تأثيرات بيولوجية

الشكل 4.2
آلية المستقبلات داخل الخلوية

IV. بعض خصائص المستقبلات

A. المستقبلات الاحتياطية Spare receptors

وهـي ميزة العديد من المستقبلات وخصوصاً تلك التي تستجيب على الهرمونات والنواقل العصبية والببتيدات بأنها قادرة على تضخيم الإشارة من حيث المدة والشدة. تمثل عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G العديد من الاستجابات الممكنة التي تبتدئ بارتباط اللجين مع المستقبل. هناك ظاهرتين نوعيتين تساهمان في تضخيم إشارة لجين-مستقبل. الأولى، يستطيع هذا المعقد التداخل مع العديد من البروتينات G وبذلك يضاعف من الإشارة الأصلية عدة مرات. الثانية، أن بروتينات G المفعلة تدوم لفترة أطول من معقد لجين-مستقبل الأصلي. مثلاً، قد يدوم ارتباط Albuterol لبضع ميليات من الثواني، ولكن تفعيل البروتين G بعده قد يدوم لمئات ميليات الثانية. إن التداخل بين البروتينات G وأهدافه داخل الخلوية يتوسط تطاول وتضخيم الإشارة الأولية. وبسبب هذا التضخيم فإن تحريض استجابة عظمى من الخلية يتطلب إشغال جزء فقط من المستقبلات الإجمالية للجين النوعي. يقال أن الأنظمة التي تمتلك مثل هذا السلوك لديها مستقبلات احتياطية، ويقدر أن 99% من مستقبلات الأنسولين احتياطية. يؤدي ذلك إلى احتياطي وظيفي وفير يضمن دخول كميات كافية من الغلوكوز إلى الخلية. أما في قلب الإنسان فإن 5-10% فقط من إجمالي المستقبلات بيتا الأدرينالية احتياطية. المهم في ذلك أن هناك احتياطي وظيفي قليل في القلوب المصابة القصور، حيث يجب أن تُشغل معظم المستقبلات من أجل الحصول على تقلص أعظمي.



الشكل 5.2
نزع حساسية المستقبلات

B. زوال حساسية المستقبلات Desensitization of receptors

قد يؤدي الإعطاء المتكرر أو المستمر للمقلد Agonist (أو المعاكس Antagonist) إلى تبدلات في استجابة المستقبل. وللوقاية من الضرر المحتمل للخلية (مثلاً، تسبب التراكيز العالية من الكالسيوم إلى بدء الموت الخلوي) فإن هناك العديد من الآليات التي تحمي الخلية من التنبيه المفرط. عندما يسبب الإعطاء المتكرر للدواء نقصاً في التأثير فإن هذه الظاهرة تسمى تسارع المقاومة Tachyphlaxis، حيث تزول حساسية المستقبل تجاه الفعل الدوائي (الشكل 2-5). تحدث أنماط أخرى من زوال الحساسية عندما تكون المستقبلات في حالة التنظيم الأدنى Down-Regulation. ينتج عن ارتباط المقلد تبدلات جزيئية في المستقبلات المرتبطة بالغشاء كما في المستقبلات الخاضعة للالتقام الخلوي Endocytosis والمحتجزة من أي تداخل آخر مع المقلد. قد يعاد تدوير هذا المستقبل إلى سطح الخلية، ويستعيد حساسيته، أو بدلاً من ذلك قد يخضع لعملية تقويض فينقص العدد الإجمالي للمستقبلات المتوافرة. بعض هذه المستقبلات، وخصوصاً القنوات ذاتالبوابات الفولطاجية، تحتاج زمناً محدوداً (فترة الراحة) يلي التنبيه، وذلك قبل أن يتم التنبيه ثانية، وخلال طور الاستعادة هذا يقال أنها في حالة عصيان أو عدم استجابة.

C. أهمية مفهوم المستقبل

من المهم أن ندرس أدوار ووظائف المستقبلات لأن معظم الأدوية تتداخل مع المستقبلات التي ستحدد التأثيرات الانتقائية للدواء - العلاجية والسمية. أيضاً، تحدد المستقبلات بشكل كبير العلاقات الكمية بين جرعة الدواء والتأثير الفارماكولوجي.

V. علاقات الجرعة - الاستجابة

المقلد Agonist هو عامل يمكن أن يرتبط مع المستقبل ويحرض على استجابة حيوية. تعتمد سعة تأثير الدواء على تركيزه في موضع المستقبل، ويحدد التركيز بواسطة الجرعة الدوائية المعطاة وبسمات تميز الدواء مثل معدل الامتصاص، والتوزع والاستقلاب.

A. علاقة الجرعة ـ الاستجابة المتدرجة

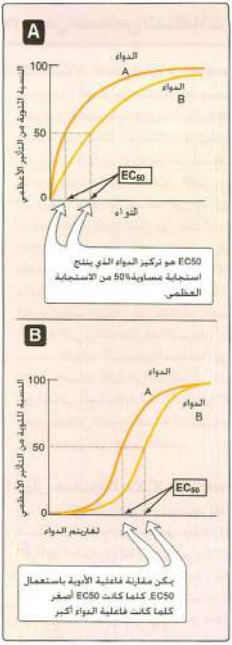
عندما يزداد التركيز الدوائي فإن التأثير الفارماكولوجي يزداد أيضاً. العلاقة بين الجرعة والاستجابة هي علاقة مستمرة ويمكن وصفها رياضياً للعديد من الأجهزة بتطبيق قانون فعل الكتلة. بافتراض أن معظم الأدوية ترتبط بالطرز البسيط:

$$[\text{Drug}] + [\text{Receptor}] \leftrightarrows [\text{Drug - receptor complex}]$$

تكون الاستجابة متدرجة التأثير، أي أن الاستجابة مستمرة وتدريجية. يتباين ذلك مع الاستجابة الكمومية أي استجابة الكل-أو-اللاشيء. يعرف مخطط هذا العلاقة بمنحني الجرعة-الاستجابة التدريجي. إن رسم علاقة سعة الاستجابة بالجرعات المتزايدة من الدواء ينتج مخططاً كما في الشكل 2-6 A. يمكن وصف المنحني على أنه قطع زائد ضمن المستطيل، وهو منحن مألوف في البيولوجيا نظراً لإمكانية تطبيقه على حدثيات حيوية متنوعة كارتباط اللجين والنشاط الإنزيمي والاستجابات للعوامل الدوائية.

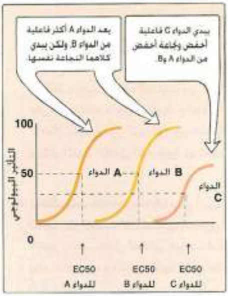
1. **الفاعلية potency**: ثمة خاصتان هامتان للدواء تحددهما منحنيات الجرعة-الاستجابة المتدرجة. الأولى هي الفاعلية وتقيس كمية الدواء الضرورية لإنتاج تأثير دوائي بسعة معينة. ولعدد من الأسباب فإن التركيز الذي ينتج تأثيراً معادلا لـ 50% من التركيز الأعظمي يستعمل لتحديد الفاعلية؛ ويرمز بـ EC50. يشير الشكل 2-6 إلى EC50 للدواء A والدواء B. يعتبر الدواء A أكثر فاعلية من الدواء B لأن 50% من التأثير يمكن استحصاله بكمية من الدواء A أقل مما هو في الدواء B. لذلك التحضيرات العلاجية للأدوية ستعكس فعاليتها. مثلاً ، candesartan و irbesartan هما حاصران لمستقبلات الأنجيوتنسين ويستعملان في علاج ارتفاع الضغط حيث يعطى كل على حدة أو يعطيان معاً . candesartan هو الأقوى لأنه مجال جرعته هو 4-32 ملغ بينما مجال جرعة irbesartan هي 75 إلى 300 ملغ. وفي الشكل 2-6، فإن candesartan هو الدواء A بينما irbesartan هو الدواء B. إن العامل المساهم الهام في أبعاد EC50 هو الألفة Affinity الدوائية تجاه المستقبل. يستخدم غالبا مخطط نصف لوغارتيمي نظراً لأن مجال الجرعات (أو التراكيز) قد يأخذ سعات كبيرة، وعند رسم لوغاريتم التركيز فإن بالإمكان احتواء مجال الجرعات كاملاً في المخطط. وكما يظهر المخطط 2-6 B، تصبح المنحنيات سينية الشكل Sigmoidal، ويصبح تقدير EC50 سهلاً أيضاً.

2. **النجاعة Efficacy**: هي الخاصة الثانية للدواء التي يمكن تحديدها بواسطة مخططات الجرعة-الاستجابة، وهي قدرة الدواء على إثارة استجابة فيزيولوجية عندما يتداخل مع المستقبل، وتعتمد على عدد معقدات دواء-مستقبل المتشكلة، وعلى كفاءة تحول تفعيل المستقبل إلى استجابات خلوية. وكما في السرعة العظمى لتفاعلات التحفيز الإنزيمي، تعد الاستجابة العظمى (E_{max}) أو نجاعة الدواء أكثر



الشكل 6.2
تأثير الجرعة على سعة الاستجابة الحيوية.
A: شكل خطي
B: شكل نصف لغارتيمي للمعطيات نفسها.
EC50 هو الجرعة الدوائية التي تؤدي إلى نصف التأثير الأعظمي.

أهمية من فاعليته. ويعد الدواء الأكثر نجاعة مفيداً أكثر من الناحية العلاجية من الدواء الأكثر فاعلية. يظهر الشكل 2-7 الاستجابة لأدوية ذات فاعلية ونجاعة مختلفة.

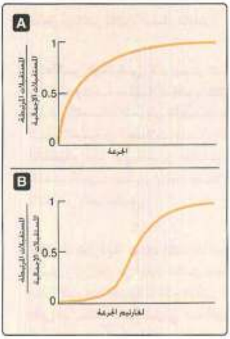


الشكل 7.2
منحنى الاستجابة ـ الجرعة النموذجية للأدوية التي تبدي اختلافاً في الفاعلية والنجاعة. (EC50= جرعة الدواء التي تبدي 50% من الاستجابة العظمى)

3. **ارتباط الدواء ـ المستقبل Drug-receptor Binding**: إن العلاقة الكمية بين تركيز الدواء وانشغال المستقبل تتيح تطبيق قانون فعل الكتلة على حرائك ارتباط الدواء مع جزيئات المستقبل. بافتراض أن ارتباط جزيئة دوائية واحدة لا تبدل من ارتباط الجزيئات المتتالية، فيمكن أن يعبر رياضياً عن العلاقة بين النسبة المئوية أو الجزء المرتبط من المستقبلات وبين التركيز الدوائي:

$$\frac{[DR]}{[R_t]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

حيث [D] = تركيز الدواء الحر، [R-D] = تركيز الدواء المرتبط، [Rt] = التركيز الإجمالي للمستقبلات وهو يساوي مجموع تركيزي المستقبلات الحرة والمستقبلات المرتبطة، [D] [R]/ [DR] - K_d، وهو ثابتة تفكك الدواء عن المستقبل وتستعمل قيمته للتحديد ألفة دواء تجاه مستقبله. تصف الألفة قوة الارتباط بين اللجين ومستقبله. وكلما كانت قيمة K_d أعلى كان التداخل ضعيفاً والألفة أقل، والعكس بالعكس. ترسم المعادلة (1) منحني قطع زائد مستطيلي الشكل (شكل 2-8). عندما يزداد تركيز الدواء الحر، فإن نسبة تركيز المستقبلات المرتبط إلى المستقبلات الإجمالي تصل إلى الواحد. غالباً ما ترسم الجرعات على ميزان لوغارتيمي بسبب مجال التراكيز العلوية والسفلية. من المهم ملاحظة التشابه بين هذه المنحنيات وتلك التي تمثل علاقة التأثير بالجرعة.



الشكل 8.2
تأثير الجرعة على سعة الارتباط الدوائي

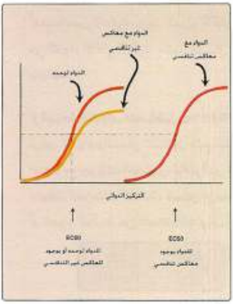
4. **علاقة الارتباط مع التأثير**: إن ارتباط الدواء بالمستقبل يبتدئ حدثيات تؤدي إلى استجابة حيوية يمكن قياسها. يمكن للنموذج الرياضي الذي يصف تركيز الدواء وارتباط المستقبل أن يطبق على الجرعة (تركيز الدواء) والاستجابة (التأثير)، بفرض تحقق ما يلي: 1) مقدار الاستجابة تتناسب مع كمية المستقبلات المرتبطة أو المشغولة، 2) حدوث التأثير الأعظمي عندما ترتبط جميع المستقبلات، و3) ارتباط الدواء بالمستقبل لا يبدي تعاوناً. في هذه الحالة:

$$\frac{[E]}{[E_{max}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

حيث [E] = تأثير الدواء في التركيز [D]، و[Emax] = التأثير الأعظمي للدواء.

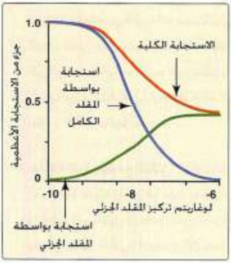
5. **المقلدات Agonists**: إذا ارتبط الدواء مع المستقبل وأنتج استجابة حيوية تحاكي استجابة اللجين داخلي المنشأ، فإنه يدعى *بالمقلد*. مثلا يعتبر الفينيل إيفرين Phenylephrine مقلداً لمستقبلات α1 لأنه ينتج تأثيرات تشابه فعل اللجين داخلي المنشأ، النورإيبينفرين. نتيجة ارتباط الفينيل إيفرين مع مستقبلات ألفا الأدرينية في أغشية العضلات الملساء الوعائية فإنه يحرك أيونات الكالسيوم Ca^{2+} إلى داخل

الخليـة مؤديـاً إلى تقلص خييطات الأكتين والميوزيـن. إن تقاصر الخلايا العضلية ينقص من قطر الشـرينات مسبباً زيادة مقاومة جريان الدم عبر الأوعية، ولذلك يرتفـع ضغط الـدم ليحافظ على الجريان الدموي. يوضـح هذا الوصف المختصر أن المقلـد قـد يمتلك العديـد من التأثيرات التي يمكن قياسـها، بمـا فيها أفعاله على الجزيئات داخل الخلوية، والخلايا والأنسـجة والعضوية السـليمة. جميع هذه الأفعال ناجمة عن التداخل بين الجزيئة الدوائية وجزيئة المسـتقبل. بشـكل عام، يمتلك المقلد الكامل ألفة قوية لمستقبله ونجاعة جيدة.



الشـكل 9.2
تأثيرات المعاكسات الدوائية

6. **المعاكسـات Antagonists**: هـي أدوية تنقص من أفعـال دواء آخر أو لجين داخلي المنشأ. قد تحدث المعاكسة بعدة طرق. تعمل العديد من المعاكسات على الجزيئات الكبيرة للمسـتقبل المطابق كمقلد، لذلك لا تمتلك فعالية داخلية، فليس لها تأثير بحد ذاتها. ومع ذلك يمكنها الارتباط بالمسـتقبلات المسـتهدفة بشـراهة لأن لها ألفة عالية. إذا ارتبط كلٌ من المعاكس والمقلد بنفس الموضع على المسـتقبل فيقال بأنهما متنافسـان. مثلاً، يقوم البرازوسـين Prazocin، الـدواء الخافض للضغط، بمنافسـة اللجين الداخلي، النورإيبنفيرين، على مستقبلات α1 الأدرينية، منقصاً من توتر العضلات الملساء الوعائية ومخفضاً لضغط الدم. إن رسم تأثير المعاكس التنافسـي يسـبب بشـكل وصفي انزياح منحني جرعة–اسـتجابة نحو اليمين. لا تمتلك المعاكسـات التنافسـية فعاليـة داخلية. إذا ارتبط المعاكـس في غير مواضع ارتباط المقلد فإن التداخل يكون غير تنافسـي أو تفارغياً Allosteric (شـكل 2-9). [لاحـظ: قـد يعمل دواء ما أيضـاً كمعاكس كيميائـي بارتباطه بـدواء آخر وجعله عاطلاً. يرتبط البروتامين Protamine شـاردياً مع الهيبارين محولاً إياه إلى شـكل عاطل ويعاكس تأثيره المضاد للتخثر].



الشـكل 10.2
تأثيرات المقلدات الجزئية.

7. **التعاكـس الوظيفـي**: قـد يعمـل المعاكس علـى مسـتقبل منفصل تمامـاً، فيبدأ بتأثيرات وظيفية معاكسة للمقلد. والمثال الكلاسيكي لهذلك هو معاكسة الإيبنفرين لتقبض القصبات المحرض بالهيسـتامين. يرتبط الهيسـتامين مع مسـتقبلات H1 الهيسـتامينية في العضلات الملسـاء القصبية مسـبباً تقلصاً وتضيقاً في الشـجرة القصبية. يعتبر الإيبينيفرين مقلداً لمسـتقبلات β2 الأدرينية في العضلات الملسـاء القصبيـة حيـث يسـبب ارتخاءً فعـالاً فيها. يعرف هـذا التعاكـس الوظيفي أيضاً بالتعاكس الفيزيولوجي.

8. **المقلدات الجزئية**: تمتلك المقلدات الجزئية نجاعات (نشاطات داخلية) أكبر من الصفر ولكن أقل من المقلد الكامل Full Agonist. حتى لو شُغلت جميع المستقبلات، فـإن المقلدات الجزئية لا تنتج التأثير الأعظمـي Emax كما يحدث بالمقلد الكامل. ولكن قد يمتلك المقلد الجزئي ألفة أكبر أو أقل أو تكافئ ألفة المقلد الكامل. الميزة الوحيدة للمقلدات الجزئية هي أنها قد تعمل تحت شروط ملاءمة كمعاكسة للمقلد الكامـل. لنعتبر ماذا يحـدث لـ Emax للمقلد ما بوجود تراكيـز متزايدة من مقلد جزئي (الشـكل 2-10). عندما يزداد عدد المسـتقبلات المشـغولة بالمقلد الجزئي، فإن التأثـير الأعظمي Emax يتناقص حتى يصل للتأثير الأعظمي للمقلد الجزئي. إن قـدرة المقلـدات الجزئيـة على العمل كمقلدات ومعاكسـات يمكن اسـتثمارها علاجياً. فمثـلاً يعتبر Aripiperazole، العامل المضـاد للذهان اللانموذجي، مقلداً جزئياً انتقائياً لمسـتقبلات الدوبامين. سوف تنزع السبل الدوبامينيرجية المفرطة

الفعالية للتثبط بفعل المقلد الجزئي، بينما السبل الأقل فعالية قد تتنبه. قد يشرح هذا قدرة Aripiperazole على تحسين عدد من أعراض الفصام مع خطورة صغيرة لحدوث التأثيرات خارج الهرمية غير المرغوبة.

VI. علاقات الجرعة الاستجابة الكمومية

ثمة علاقة جرعة–استجابة أخرى هامة هي تأثير مقدار الجرعة على نسبة الجمهرة التي تحدث لديها الاستجابات. تعرف هذه الاستجابات بالكمومية Quantal لأن التأثير بالنسبة لأي شخص إما أن يحدث أو لا يحدث. حتى الاستجابات المتدرجة يمكن أن تعتبر كمومية إذا عين مستوى استجابة متدرجة محدد مسبقاً كنقطة لحدوث الاستجابة أو عدم حدوثها. فمثلاً يمكن تحديد علاقة جرعة–استجابة كمومية عند الأتينولول Atenolol الخافض لضغط الدم، حيث تعرّف الاستجابة الإيجابية بانخفاض ضغط الدم الانبساطي 5 ملم زئبقي على الأقل. يعد منحني الجرعة–الاستجابة الكمومية مفيداً لتحديد الجرعات التي يستجيب عليها معظم الجمهرة.

A. المنسب العلاجي Therapeutic index

المنسب العلاجي لدواء ما هو نسبة الجرعة التي تنتج السمية إلى الجرعة التي تنتج الاستجابة الفعالة أو المرغوبة سريرياً لدى جمهرة من الأفراد:

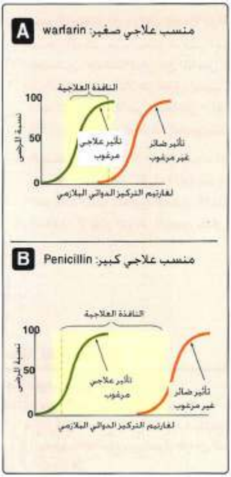
المنسب العلاجي = TD50 / EC50

البسط هو TD50 = الجرعة الدوائية التي تنتج تأثيراً سمياً عند نصف السكان، والمقام هو ED50 = الجرعة الدوائية التي تنتج استجابة علاجية أو مرغوبة عند نصف السكان. وبذلك يقيس المنسب العلاجي سلامة (مأمونية) الدواء، حيث تشير القيم الكبيرة للمنسب العلاجي إلى وجود هامش واسع بين الجرعات الفعالة والجرعات السامة.

B. تحديد المنسب العلاجي

يُحدد المنسب العلاجي بقياس تواتر الاستجابة المرغوبة والاستجابة السمية لمختلف جرعات الدواء. وتستخدم اصطلاحاً الجرعات التي تنتج تأثيراً علاجياً وتأثيراً سمياً عند 50% من السكان؛ ويعرف ذلك بـ TD50 وED50 على التوالي. يحدد المنسب العلاجي عند البشر من خلال التجارب الدوائية والخبرات السريرية التراكمية والتي تكتشف مجالاً من الجرعات العلاجية ومجالاً مختلفاً (وأحياناً متداخلاً) من الجرعات السمية. تملك بعض الأدوية مناسب علاجية ضيقة، ومع ذلك تستعمل لمعالجة أمراض محددة، مثل لمفوما هودكجن، إلا أن ذلك غير مقبول لمعالجة صداع بسيط مثلاً. يظهر الشكل 2-11 الاستجابات للوارفارين Warfarin، مضاد التخثر الفموي ذي المنسب العلاجي الضيق، والبنسلين Penicillin مضاد المكروبات ذي المنسب العلاجي الكبير.

1. **الوارفارين** (مثال للدواء ذي منسب علاجي صغير): عند زيادة جرعة الوارفارين فإن جزءاً أكبر من المرضى يستجيبون (تكون الاستجابة المرغوبة هنا بازدياد زمن البروثرومبين ضعفين) إلى أن يستجيب جميع المرضى (الشكل 2-11 A). ولكن الجرعات الأعلى من الوارفارين تحدث استجابات سمية، أي درجة عالية من معاكسة التخثر تسبب النزف. لاحظ أنه عندما يكون المنسب العلاجي منخفضاً



الشكل 11.2
النسبة التراكمية للمرضى المستجيبين للمستويات البلازمية للدواء

فمـن المحتمـل أن يتراكب مجـالا تراكيز الاسـتجابات الفعالة والسـمية، فينزف بعض المرضى بينما يحقق مرضى آخرون التطاول المرغوب في زمن البروثرومبين للضعفـين. ولذلك، فـإن من المحتمل أن يحـدث تنوع في الاسـتجابة لدى المرضى بدواء ذي منسب علاجي ضيق، بسبب تشابه التراكيز الفعالة والسمية. إن الأدوية ذات المنسـب العلاجي المنخفض - التي تكون الجرعة فيها مهمة جداً - هي تلك الأدويـة التي يؤثر توافرها الحيوي بشـكل مهم على التأثيرات العلاجية (ص 7).

2. **البنسلين Penicillin**: (مثال للدواء ذي المنسب العلاجي الكبير): بالنسبة لأدوية مثل البنسـلين (الشـكل 2-B11) يعد إعطاء جرعات مفرطة - عشرة أضعاف من الجرعات الدنيا المطلوبة لتحقيق الاسـتجابة المرغوبة أمراً شـائعاً وآمناً. و في هذه الحالات، لا يؤثر التوافر الحيوي بشكل مهم على التأثيرات العلاجية (ص 7).

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.2. أي من العبارات التالية صحيحة؟

A. إذا كان 10 ملـغ مـن الـدواء A ينتـج نفس الاسـتجابة التي ينتجهـا 100 ملغ من الدواء B، فإن الدواء A أكثر نجاعة من الدواء B.

B. الدواء الأكثر نجاعة هو الدواء الأكثر فاعلية.

C. في اختيار الأدوية، تعتبر الفاعلية أكثر أهمية من النجاعة.

D. يزيد المعاكس التنافسي من ED50.

E. إن تغير الاسـتجابة لدواء ما بين أشخاص مختلفين يحدث غالباً بالدواء ذو المنسب العلاجي الكبير.

الجواب الصحيح =D. بوجود معاكس تنافسي يتطلب حدوث الاستجابة تراكيز أعلى من الدواء. يمكن أن تتنوع النجاعة والفاعلية بشكل مستقل. وإن الاستجابة العظمى المستحصلة أكثر أهمية من كمية الدواء اللازمة لاستحصالها. مثلاً في الخيار A، ليس هناك معلومات عن نجاعة الدواء A، وكل ما يمكن قوله أن الدواء A أكثر فاعلية من الدواء B. إن تنوع الحرائك الفارماكولوجية بين المرضى أكثر أهمية سريرية عندما لا يوجد اختلاف كبير بين الجرعات الفعالة والسمية كما هو الحال في الأدوية التي تبدي منسباً علاجياً صغيراً.

2.2. إن التنـوع في الحساسـية لدى أفراد الجمهـرة تجاه الجرعات المتزايدة من الدواء، يحدد أفضل ما يمكن بواحد من التالي:

A. النجاعة Efficacy.

B. الفاعلية Potency.

C. المنسب العلاجي.

D. منحني الجرعة الاستجابة المتدرج.

E. منحني الجرعة الاستجابة الكمومي.

الجواب الصحيح =E. يعطي منحني جرعة-استجابة الكمومي معلومات حول الاختلافات في حساسية الأفراد لزيادة جرعة دواء ما.

3.2. مـا الصحيـح في وصـف الجملـة الـتي تمتلـك مسـتقبلات احتياطية؟

A. يحدد عدد المستقبلات الاحتياطية التأثير الأعظمي.

B. تحتجز المستقبلات الاحتياطية في العصارة الخلوية.

C. ينتـج عن تداخل وحيد لدواء-مسـتقبل تفعيـل العديد من عناصر الاستجابة الخلوية.

D. تكون المستقبلات الاحتياطية فعالة حتى في غياب المقلد.

E. ألفة المقلد تجاه المسـتقبلات الاحتياطية أقل من ألفته نحو المستقبلات غير الاحتياطية.

الجواب الصحيح =C. أحد التفسيرات لوجود مستقبلات احتياطية بأن أي حادثة ارتباط مقلد-مستقبل يمكن أن تؤدي إلى تنشيط العديد من عناصر الاستجابة الخلوية. لذلك فإن جزءاً صغيراً فقط من المستقبلات الإجمالية يحتاج لأن يكون مرتبطاً من أجل إنتاج استجابة خلوية عظمى.

الفصل II

الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية

3

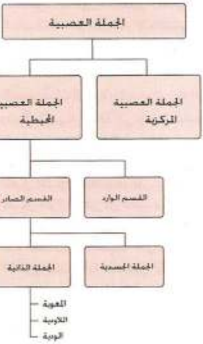
الأدويـة المؤثـرة في الجملـة العصبية الذاتية

I. نظرة عامة

إن الجملة العصبية الذاتية، مع الجهاز الصماوي، تساعد على تنظيم وتنسيق وتكامل وظائف الجسم. يرسل الجهاز الصماوي إشارات إلى الأنسجة المستهدفة من خلال اختلاف مستويات الهرمونات الجائلة في الدم. وبالمقابل، تملك الجملة العصبية الذاتية تأثيراتها من خلال النقل السريع للدفعات الكهربية على طول الألياف العصبية التي تنتهي في الخلايا المستفعلة التي تستجيب بدرجة نوعية بإطلاق وسائط عصبية. تدعى الأدوية التي تنتج تأثيرها العلاجي الأولي بمحاكات أو تبديل وظائف الجملة العصبية الذاتية بالأدوية الذاتية وستناقش في الفصول الأربعة القادمة. إنها تعمل إما على تنبيه أجزاء من الجملة العصبية الذاتية أو على حصر فعل الأعصاب الذاتية. يلخص هذا الفصل أساسيات فيزيولوجية الجملة العصبية الذاتية ويصف دور النواقل العصبية في تحقيق الاتصال بين الحدثيات خارج الخلوية والتبدلات الكيميائية داخل الخلية.

II. مدخل إلى الجملة العصبية الذاتية

تقسم الجملة العصبية إلى قسمين تشريحين: الجهاز العصبي المركزي (CNS) الذي يتألف من الدماغ والحبل الشوكي، والجهاز العصبي المحيطي الذي يتضمن العصبونات المتوضعة خارج الدماغ والحبل الشوكي—أي كل عصب يدخل أو يغادر الجهاز العصبي المركزي (الشكل 3-1). يقسم الجهاز العصبي المحيطي إلى قسم صادر Efferent تقوم عصبوناته بحمل الإشارات من الدماغ والحبل الشوكي إلى الأنسجة المحيطية، وقسم وارد Afferent حيث تجلب عصبوناته المعلومات من المحيط إلى الجهاز العصبي المركزي. تحمل العصبونات الواردة مدخولاً حسياً Sensory يعدل وظيفة القسم الصادر عبر منعكسات قوسية، وهي سبل عصبية تتوسط الفعل الانعكاسي.



الشكل 1.3
مكونات الجملة العصبية

A. الأقسام الوظيفية للجملة العصبية

يقسم القسم الصادر من الجهاز العصبي المحيطي أيضاً إلى قسمين وظيفيين رئيسين آخرين: الجهاز الجسمي والجهاز الذاتي (الشكل 3-1). العصبونات الصادرة الجسمية Somatic تتدخل في الضبط الإرادي لوظائف مثل تقلص العضلات الهيكلية الضروري للحركة، بينما تنظم الجملة العصبية الذاتية اللاإرادية الحاجات اليومية والمتطلبات الحيوية لوظائف الجسم دون مساهمة واعية من العقل. تتألف الجملة

الذاتية العصبية من عصبونات صادرة تعصب العضلات الملساء في الأحشاء والقلب والأوعية والغدد خارجية الإفراز فتضبط بذلك الهضم ونتاج القلب وصبيب الدم والإفرازات الغدية.

B. تشريح الجملة العصبية الذاتية

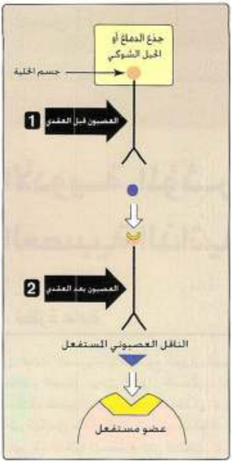
1. **العصبونات الصادرة:** تحمل الجملة العصبية الذاتية الدفعات العصبية من CNS إلى الأعضاء المستقعلة بوساطة نمطين من العصبونات الصادرة (الشكل 3-2). تدعى الخلية العصبية الأولى العصبون قبل العقدة ويتوضع جسمها ضمن CNS. تنشأ العصبونات قبل العقدية من جذع الدماغ أو الحبل الشوكي وتجري اتصالاً مشبكياً في العقد (تتجمع في أجسام الخلية العصبية المتوضعة في الجهاز العصبي المحيطي). تعمل العقد كمحطات بين العصبونات قبل العقدية والخلية العصبية الثانية (العصبون بعد العقدي). يمتلك العصبون بعد العقدي جسم خلية ينشأ من العقدة وهو عموماً غير مغمد بالنخاعين وينتهي في الأعضاء المستقعلة مثل العضلات الملساء للأحشاء، عضلة القلب والغدد خارجية الإفراز.

2. **العصبونات الواردة:** تعتبر العصبونات (الألياف) الواردة إلى الجملة العصبية الذاتية هامة في التنظيم الانعكاسي لهذه الجملة (مثلاً، باستشعار الضغط في الجيب السباتي وقوس الأبهر) وفي نقل الإشارة إلى CNS لتحريض الفرع الصادر لهذه الجملة بالاستجابة (انظر ما يأتي).

3. **العصبونات الودية:** تقسم الجملة العصبية الذاتية الصادرة إلى جملة عصبية ودية ولاودية إضافة إلى جملة عصبية معوية (الشكل 3-1). تنشأ هذه الجمل تشريحيا من الجملة العصبية المركزية وتصدر من منطقتين مختلفتين من الحبل الشوكي. تنشأ العصبونات الودية قبل العقدية من المناطق الصدرية والقطنية للحبل الشوكي وتتشابك على شكل سلسلتين شبيهتين بالحبل من العقد وتسيران بشكل متوازي على كل جانب من الحبل الشوكي. العصبونات قبل العقدية قصيرة بالمقارنة مع العصوبنات بعد العقد. تمتد محاور العصبونات بعد العقدية من هذه العقد نحو الأنسجة التي تعصبها وتنظمها (الفصل 6). [لاحظ: يشبه اللب الكظري عقدة ودية تستقبل أليافاً قبل عقدية من الجملة الودية. وبعدم امتلاكه لعصبونات فإن لب الكظر يستجيب على تنبيه الناقل العصبي العقدي الأستيل كولين فيؤثر على الأعضاء الأخرى بإفراز هرمون الإيبينفرين (الأدرينالين) إلى الدم مع كميات أقل من النورإيبينفرين].

4. **العصبونات اللاودية:** تنشأ. العصبونات اللاودية قبل العقدية من القحف (عبر الأعصاب القحفية III و VII و IX و X) ومن المنطقة العجزية للحبل الشوكي وتتشابك في عقد قريبة من الأعضاء المستفعلة أو فيها. ولذلك، وبخلاف الجملة الودية، فإن الألياف قبل العقدية هنا تكون طويلة والألياف بعد العقدية تكون قصيرة. في معظم الحالات يكون هناك اتصال واحد لواحد بين العصبونات قبل وبعد العقد مما يسمح بحدوث استجابة منفصلة لهذا الجزء.

5. **العصبونات المعوية:** تعتبر الجملة العصبية المعوية القسم الثالث من الجملة العصبية الذاتية وهي عبارة عن مجموعة ألياف تعصب السبيل المعدي المعوي، والبنكرياس والمرارة، وتشكل ما يدعى دماغ الأمعاء brain of the gut. تعمل هذه الجملة بشكل مستقل عن CNS وتضبط الحركية والإفراز الداخلي والخارجي والدوران المجهري للسبيل الهضمي. وهي تخضع للتعديل من قبل الجملتين الودية واللاودية



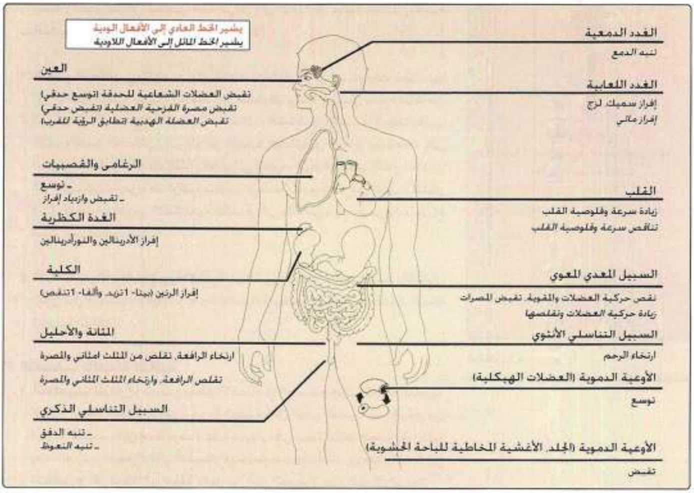
الشكل 2.3
العصبونات الصادرة للجملة العصبية الذاتية

C. وظائف الجملة العصبية الودية

علـى الرغم من اسـتمرار نشـاطها لدرجـة ما (مثـلاً المحافظة على توتر السـرير الوعائي)، فإن القسم الودي يمتلك خاصة الضبط استجابة لحالات الشدة (الكرب) مثل الرضح trauma، والخوف، ونقص سكر الدم، والبرد والتمرين.

1. **تأثير تنبيه القسـم الودي:** إن تنبيه الودي يزيد من سـرعة القلب وضغط الدم ويحرك مخازن الطاقة في الجسـم ويزيد من جريان الدم إلى العضلات الهيكلية والقلـب بينمـا يحول جريان الدم عن الجلد والأعضـاء الداخلية. ينتج عن التنبيه الـودي توسـع الحدقة والقصبـات (الشـكل 3-3)، ويؤثر أيضاً علـى حركية المعدة والأمعاء ووظيفة المثانة والأعضاء الجنسية.

2. **ارتـكاس القتـال أو الفـرار Fight or flight reaction:** تحدث هـذه التبدلات في الجسـم أثناء الطوارئ وترجع إلى استجابة القتال أو الفرار (الشكل 3-4). تنطلق هذه التفاعلات بسبب تفعيل مباشر للودي في الأعضاء المستفعلة وتنبيه لب الكظر الـذي يطلـق الإبينيفرين وكمية أقل مـن النورإبينفرين. تدخل هـذه الهرمونات مجرى الدم وتحرض الاسـتجابات في الأعضاء المسـتفعلة التي تحتوي مستقبلات أدرينية (الشـكل 6-6). تعمل الجملة العصبية الودية كجملة واحدة وغالباً ما تفرغ


يشير الخط العادي إلى الأفعال الودية
يشير الخط المائل إلى الأفعال اللاودية
الغدد الدمعية
تنبه الدمع
الغدد اللعابية
إفراز سميك لزج
إفراز مائي
القلب
زيادة سرعة وقلوصية القلب
تناقص سرعة وقلوصية القلب
السبيل المعدي المعوي
نقص حركية العضلات والمقوية. تقبض المصرات
زيادة حركية العضلات وتقلصها
السبيل التناسلي الأنثوي
ارتخاء الرحم
الأوعية الدموية (العضلات الهيكلية)
توسع
الأوعية الدموية (الجلد، الأغشية المخاطية للباحة الحشوية)
تقبض
العين
تقبض العضلات الشعاعية للحدقة (توسع حدقي)
تقبض مصرة القزحية العضلية (تقبض حدقي)
تقبض العضلة الهدبية (تطابق الرؤية للقرب)
الرغامى والقصيبات
- توسع
- تقبض وازدياد إفراز
الغدة الكظرية
إفراز الأدرينالين والنورأدرينالين
الكلية
إفراز الرنين (بيتا- 1تزيد وألفا- 1تنقص)
المثانة والأحليل
ارتخاء الرافعة، تقلص من المثلث المثاني والمصرة
تقلص الرافعة، وارتخاء المثلث المثاني والمصرة
السبيل التناسلي الذكري
- تنبه الدفق
- تنبه النعوظ

الشكل 3.3

فعل الجملة العصبية اللاودية والودية على الأعضاء المستفعلة

(تطلق) كجملة تامة، مثلاً أثناء التمرين الشديد أو التفاعل تجاه الخوف (الشكل 4-3). تتدخل هذه الجملة، بالتوزع المنتشر للألياف بعد العقدية، أفعالاً فيزيولوجية كثيرة، ولكنها ليست ضرورية من أجل الحياة.

D. وظيفة الجملة العصبية اللاودية

تحافظ الجملة العصبية اللاودية على وظائف الجسم الضرورية مثل عمليات الهضم وإطراح الفضلات وهي ضرورية للحياة. إنها تعمل عادة لمعاكسة وتعديل أفعال الجملة الودية وعموماً تسيطر عليها في حالات 'الراحة والهضم' rest and digest. لا تعتبر الجملة اللاودية وحدة وظيفية ولا تفرغ كجملة تامة، وإذا حدث هذا فينتج عن ذلك أعراض شديدة وغير مرغوبة وغير سارة. وبدلاً من ذلك تتفعل الألياف اللاودية على نحو منفصل، وتؤثر الجملة على أعضاء نوعية مثل المعدة والعين.

E. دور الجملة العصبية المركزية في ضبط الوظائف الذاتية

على الرغم من أن الجملة العصبية الذاتية هي جملة حركية، فهي تتطلب مدخولاً Input حسياً من البنى المحيطية لتزود بالمعلومات عن حالة الجسم. تزود هذه التغذية الاسترجاعية Feedback بدفعات واردة، تنشأ في الأحشاء والبنى المعصبة الأخرى ذاتياً، ثم تسير إلى المراكز المتكاملة في الجملة العصبية المركزية - التي فيها الوطاء والبصلة والحبل الشوكي تستجيب هذه المراكز إلى التنبيه بإرسالها دفعات انعكاسية صادرة عبر الجملة العصبية الذاتية (شكل 3-5).

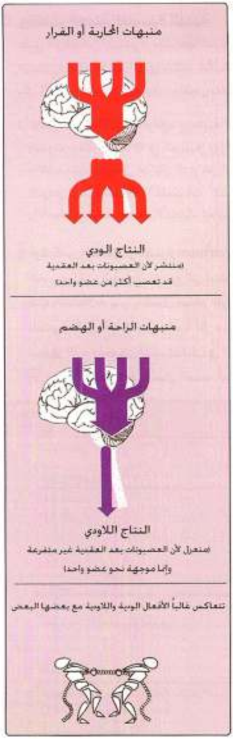
1. **القوس الانعكاسي:** تترجم غالبية الدفعات الواردة إلى استجابات انعكاسية دون تدخل الوعي. يسبب انخفاض في ضغط الدم مثلاً إرسال بضع دفعات من العصبونات الحساسة للضغط (مستقبلات الضغط في القلب والأجوف وقوس الأبهر والجيب السباتي) إلى المراكز القلبية الوعائية في الدماغ. يحث ذلك على استجابة انعكاسية بازدياد النتاج الودي إلى القلب والأوعية ونقص النتاج اللاودي إلى القلب، وينتج عن ذلك ارتفاع معاوض في ضغط الدم وتسرع في القلب (الشكل 3-5). لاحظ أن القوس الانعكاسية تتألف في كل حالة من ذراع حسي وارد وذراع صادر محرك ومستفعل.

2. **الانفعالات والجملة العصبية الذاتية:** إن التنبيهات التي تستثير الشعور بالانفعال القوي مثل الاستشاطة Rage والخوف والسعادة يمكنها أن تعدل من نشاط الجملة العصبية الذاتية.

F. التعصيب بالجملة الذاتية

1. **التعصيب المزدوج:** تتعصب معظم الأعضاء في الجسم بجزئي الجملة العصبية الذاتية. يبطء المبهم اللاودي سرعة القلب ويفعل الودي العكس. على الرغم من ازدواج التعصيب فإن جملة واحدة عادة تسيطر على ضبط نشاط العضو. في القلب يعد العصب المبهم العامل المسيطر في ضبط سرعة القلب. إن هذا النمط من التعاكس في كل لحظة إلى ضبط دقيق من أجل السيطرة على الدوران الدموي.

2. **الأعضاء التي تستقبل تعصيباً ودياً فقط:** بعض الأعضاء المستفعلة مثل لب الكظر، والكلية، والعضلات الناصبة للشعر Pilomotor والغدد العرقية تستقبل


منبهات المحاربة أو الفرار
النتاج الودي
(منتشر لأن العصبونات بعد العقدية قد تعصب أكثر من عضو واحد)
منبهات الراحة أو الهضم
النتاج اللاودي
(منعزل لأن العصبونات بعد العقدية غير متفرعة وإنما موجهة نحو عضو واحد)
تتعاكس غالباً الأفعال الودية واللاودية مع بعضها البعض

الشكل 4.3
تُثار الأفعال الودية واللاودية بمنبهات مختلفة

تعصيباً من الجملة الودية فقط. كذلك يكون ضبط ضغط الدم بتأثير الفعالية الودية على نحو رئيسي بدون مساهمة من الجملة اللاودية.

G. الجملة العصبية الجسدية Somatic nervous system

تختلف الجملة العصبية الجسمية الصادرة عن الجملة الذاتية في أن عصبوناً محركاً معمداً بالنخاعين، ينشأ في الجملة العصبية المركزية، يسير مباشرة إلى العضلات الهيكلية دون توسط العقد. كما لاحظنا سابقاً، فإن الجملة العصبية الجسمية تكون تحت سيطرة إرادية بينما الجملة الذاتية هي جملة لا إرادية.

III. الإشارات الكيميائية بين الخلايا

يعتبر النقل العصبي في الجملة العصبية الذاتية مثالاً عن العملية الأكثر عمومية لنقل الإشارة الكيميائية بين الخلايا. بالإضافة إلى النقل العصبي فإن من أنماط نقل الإشارات الكيميائية إطلاق وسائط موضعية وهرمونات مفرزة.

A. الوسائط الموضعية Local Hormones

تفرز معظم الخلايا في الجسم مواداً كيميائية تؤثر موضعياً على الخلايا في المكان الذي توجد فيه، تتخرب هذه الإشارات الكيميائية بسرعة أو يتم إزالتها، ولذلك لا تدخل الدوران ولا تتوزع في أنحاء الجسم. يعتبر الهيستامين (ص 520) والبروستاغلاندينات (ص 519) أمثلة عن الوسائط الموضعية.

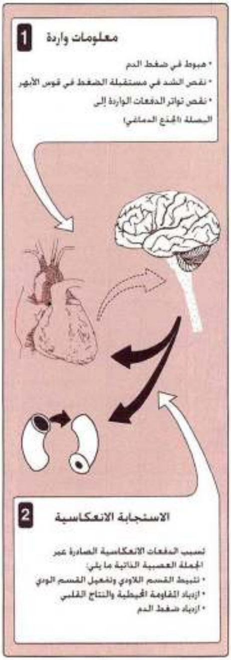
B. الهرمونات Hormones

تفرز الخلايا الصماوية المتخصصة الهرمونات إلى الدوران الدموي حيث تتوزع في الجسم وتظهر تأثيراتها على الخلايا المستهدفة المتوزعة في مختلف أنحاء الجسم (وصفت الهرمونات في الفصول 23 حتى 26).

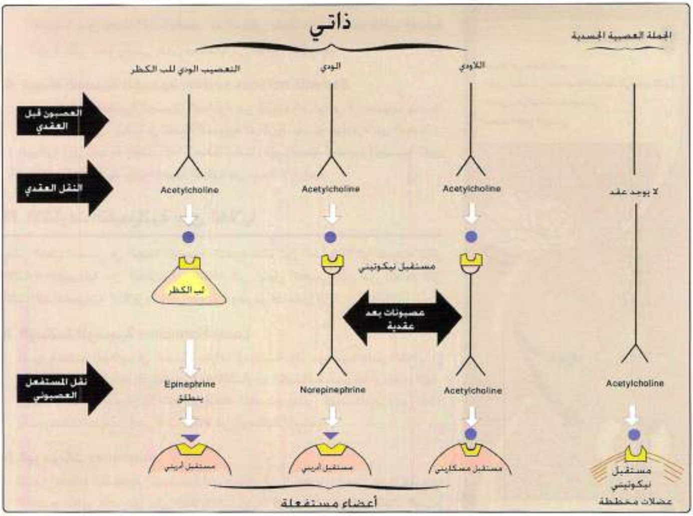
C. النواقل العصبية Neurotransmiffers

العصبونات هي وحدات تشريحية متميزة، ولا توجد استمرارية بنيوية بين معظمها، يحدث التواصل فيما بين العصبونات، وفيما بين العصبونات والأعضاء المستفعلة عبر إطلاق إشارات كيميائية نوعية، تدعى النواقل العصبية، من النهايات العصبية. يتم إطلاق هذه النواقل العصبية عند وصول كمون العمل Action Potential إلى النهاية العصبية مما يؤدي إلى نزع الاستقطاب. يؤدي قبط شوارد الكالسيوم إلى اندماج الحويصلات المشبكية بالغشاء قبل المشبكي وإطلاق محتوياتها. تنتشر النواقل العصبية بسرعة عبر الفالق المشبكي أو المسافة (المشبك Synapse) بين العصبونات وترتبط بمستقبلات نوعية على الخلية (الهدف) بعد العقدية (الشكل 3-6 والفصل 2).

1. **المستقبلات الغشائية:** كل النواقل العصبية ومعظم الهرمونات والوسائط الموضعية محبة للماء بشدة فلا تنفذ عبر الطبقة الشحمية المزدوجة للأغشية البلازمية للخلية المستهدفة، وإنما ترتبط إشارتها مع مستقبلات نوعية على سطح تلك الخلية. [المستقبل هو موضع تعرف لمادة ما، يمتلك نوعية في الارتباط ويتصل بعمليات تستثير استجابة. غالبية المستقبلات هي بروتينات وليست بحاجة لأن تكون موضعة في الأغشية].


1 معلومات واردة
• هبوط في ضغط الدم
• نقص الشد في مستقبلة الضغط في قوس الأبهر
• نقص تواتر الدفعات الواردة إلى البصلة (الجذع الدماغي)
2 الاستجابة الانعكاسية
تسبب الدفعات الانعكاسية الصادرة عبر الجملة العصبية الذاتية ما يلي:
• تثبيط القسم اللاودي وتفعيل القسم الودي
• ازدياد المقاومة المحيطية والنتاج القلبي
• ازدياد ضغط الدم

الشكل 5.3
قوس انعكاسية لمستقبلات الضغط تستجيب لنقص ضغط الدم.


ذاتي
الجملة العصبية الجسدية
التعصيب الودي للب الكظر
الودي
اللاودي
العصبون قبل العقدي
النقل العقدي
Acetylcholine
Acetylcholine
Acetylcholine
لا يوجد عقد
مستقبل نيكوتيني
لب الكظر
عصبونات بعد عقدية
نقل المستفعل العصبوني
Epinephrine
ينطلق
Norepinephrine
Acetylcholine
Acetylcholine
مستقبل أدريني
مستقبل أدريني
مستقبل مسكاريني
مستقبل نيكوتيني
عضلات مخططة
أعضاء مستفعلة

الشكل 6.3

ملخص إطلاق النواقل العصبية وأنماط المستقبلات الموجودة ضمن الجملة العصبية الذاتية الجسدية [لاحظ: لا يظهر المخطط التمثيلي بأن العقد اللاودية قريبة من سطح الأعضاء المستفعلة وبأن الألياف بعد العقدية عادة أقصر من الألياف قبل العقدية. على نحو متباين، تكون عقد الجملة الودية قريبة من الحبل الشوكي. والألياف بعد العقدية تكون طويلة سامحة بذلك بتفرع كبير لتعصيب أكثر جهاز عضوي واحد. يسمح ذلك للجملة العصبية الودية بأن تتفرغ كوحدة واحدة].

2. **أنماط النواقل العصبية**: على الرغم من أن أكثر من خمسين جزيء ناقل للإشارة في الجملة العصبية قد تم تحديده تجريبياً، فإن ستة مركبات Norepinephrine (ذو العلاقة الوثيقة بالإبينفرين) و Acetylcholine و Dopamine و Serotonine و Histamine و GABA لها صلة بالأدوية المفيدة علاجياً. ترتبط كل من هذه الإشارات الكيميائية Chemical Signals مع عائلة محددة من المستقبلات. يعتبر الأستيل كولين والنورإبينيفرين من الإشارات الكيميائية الرئيسية في الجملة العصبية الذاتية، بينما تعمل العديد من النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية. عند التنبيه العصبي لا تطلق هذه النواقل العصبية فقط بل هناك أيضاً نواقل مساعدة Cotransmitters مثل الأدينوزين غالباً ما تتشارك معها وتعدل من عملية النقل.

a. **الأستيل كولين** Acetylcholine: تقسم الألياف العصبية الذاتية إلى مجموعتين بناءً على الطبيعة الكيميائية للناقل المتحرر. إذا كان النقل بتوسط الأستيل كولين

فيدعى كولينياً Cholinergic (الفصلين 4 و5). يتوسط الأستيل كولين نقل الدفعات العصبية عبر العقد الذاتية في كل من الجملتين العصبيتين الودية واللاودية وهو ناقل عصبي في لب الكظر. النقل من الأعصاب الذاتية بعد العقدية إلى الأعضاء المستهدفة في الجملة اللاودية يتضمن أيضاً تحرير الأستيل الكولين. كذلك النقل في الجملة العصبية الجسمية في مستوى الوصل العصبي العضلي (بين الألياف العصبية والعضلات الإرادية) يكون كولينياً أيضاً (الشكل 3-6).

b. **النورإبينفرين والإبينفرين** Norepinephrine and Epinephrine: عندما يكون النورإبينفرين أو الإبينفرين هو الناقل، فيدعى الليف بالأدريني (أدرينالين اسم آخر للإبينفرين). يتوسط النورإبينفرين نقل الدفعات العصبية في الجملة العصبية الودية من الأعصاب الذاتية بعد العقدية الذاتية إلى الأعضاء المستقبلة. نوقشت المستقبلات الأدرينية والنورإبينفرين في الفصلين 6 و 7. يظهر الشكل 3-6 ملخصاً عن النواقل العصبية المحررة وأنماط المستقبلات الموجودة ضمن الجملة العصبية المحيطية. [لاحظ: إن بضع ألياف ودية مثل تلك الألياف المسؤولة عن التعرق تعتبر كولينية، وللتبسيط فهي لم تظهر في الشكل].

IV. جمل المرسال الثانوي في الاستجابة داخل الخلوية

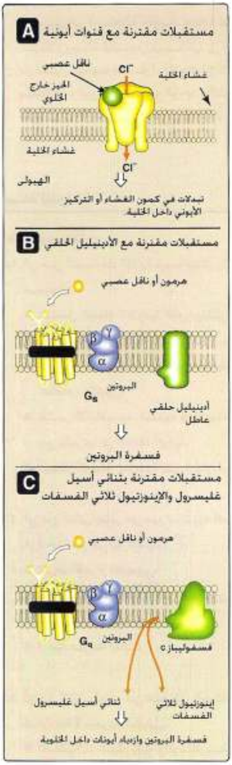
ارتباط الإشارات الكيميائية مع المستقبلات بفعل العمليات الأنزيمية ضمن الغشاء الخلوي وينتج عنها استجابة خلوية مثل فسفرة البروتينات داخل الخلوية أو تبدلات في ناقلية القنوات الأيونية. يمكن تشبيه الناقل العصبي بإشارة والمستقبل ككاشف لهذه الإشارة ومحث لها. وتقوم جزيئات المرسال الثانوي، التي يتم إنتاجها استجابة لارتباط الناقل العصبي إلى مستقبل، بترجمة الإشارة خارج الخلوية إلى استجابة حيث تنتشر أو تضخم ضمن الخلية. يخدم كل مكون كرابط في التواصل بين الحدثيات خارج الخلية والتبدلات الكيميائية داخلها (راجع الفصل 2).

A. المستقبلات الغشائية المؤثرة في نفوذية الأيونات

إن مستقبلات النواقل العصبية هي بروتينات غشائية تمتلك موضعاً للارتباط حيث تتعرف على جزيئات النقل العصبية وتستجيب لها. بعض المستقبلات، مثل المستقبلات بعد المشبكية للعصب أو العضلة، ترتبط مباشرة مع القنوات الأيونية الغشائية. لذلك فإن ارتباط الناقل العصبي يحدث بسرعة (خلال أجزاء من الميلي ثانية) ويؤثر مباشرة على النفوذية الأيونية (الشكل 3-A7). [لاحظ: تم مناقشة تأثير الأستيل كولين على هذه القنوات الأيونية ذات البوابة الكيميائية في الصفحة 27].

B. التنظيم المتعلق بجزيئات المرسال الثانوي

العديد من المستقبلات لا تقترن مباشرة بالبوابات الشاردية، وإنما يقوم المستقبل بإرسال إشارات عن تعرفه على الناقل العصبي عبر سلسلة تفاعلات أولية ينتج عنها استجابة خلوية نوعية. سُمّيت جزيئات المرسال الثانوي Second Messenger كذلك بسبب التداخل ما بين الرسالة الأصلية (الناقل العصبي أو الهرمون) وتأثيرها في الخلية. وتعتبر هذه جزيئات جزءاً من شلال الحدثيات التي تترجم ارتباط الناقل


A
مستقبلات مقترنة مع قنوات أيونية
ناقل عصبي
Cl^-
غشاء الخلية
الحيز خارج الخلوي
غشاء الخلية
Cl^-
الهيولى
تبدلات في كمون الغشاء أو التركيز الأيوني داخل الخلية
B
مستقبلات مقترنة مع الأدينيليل الحلقي
هرمون أو ناقل عصبي
β
γ
α
البروتين
G_s
أدينيليل حلقي عاطل
فسفرة البروتين
C
مستقبلات مقترنة بثنائي أسيل غليسرول والإينوزتيول ثلاثي الفسفات
هرمون أو ناقل عصبي
β
γ
α
G_q
البروتين
فسفوليباز c
ثنائي أسيل غليسرول
إينوزتيول ثلاثي الفسفات
فسفرة البروتين وازدياد أيونات داخل الخلوية

الشكل 7.3
الآليات الثلاثة لارتباط الناقل العصبي تؤدي إلى التأثير الخلوي

العصبي إلى استجابة خلوية، عادة عبر تدخل البروتين G. تُعد جملة الأدينليل سيكلاز وجملة كالسيوم/فوسفاتيديل إينوزيتول (شكل 3-7 B و C) اثنتين من أكثر المراسيل الثانوية انتشاراً. [لاحظ أن البروتين Gs يتدخل في تفعيل أنزيم الأدينليل سيكلاز، والبروتين Gq هو الوُحيدة التي تفعل الفسفوليباز C ليحرر ثنائي أسيل غليسيرول والإينوزيتول ثلاثي الفوسفات (ص 27)].

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.3. أي من العبارات التالية فيما يتعلق بالجملة العصبية اللاودية صحيحة؟

A. تستعمل الجملة اللاودية النورإيبينفرين كناقل عصبي.
B. تفرّغ الجملة اللاودية غالباً كإشارة جملة وظيفية واحدة.
C. الجملة اللاودية مسؤولة عن مطابقة الرؤية القريبة، حركة الطعام، والتبول.
D. تعتبر الألياف بعد العقدية في الجملة اللاودية طويلة بالمقارنة مع نظيرتها في الجملة الودية.
E. تسيطر الجملة اللاودية على إفراز لب الكظر.

الجواب الصحيح = C. تحافظ الجملة اللاودية على وظائف الجسم الأساسية مثل الرؤية وحركة الطعام والتبول. وهي تستعمل الأستيل كولين كناقل عصبي وليس النورإيبينفرين. ويتم تفريغها في ألياف مميزة تتفعل على نحو منفصل. إن الألياف بعد العقدية اللاودية قصيرة بالمقارنة مع نظيرتها الودية. يكون لب الكظر تحت سيطرة الجملة الودية.

2.3. أي من التالي يعتبر من ميزات تنبيه الجملة اللاودية؟

A. انخفاض حركية الأمعاء.
B. تثبيط الإفراز القصبي.
C. تقلص المصرة العضلية لقزحية العين (تقبض الحدقة).
D. تقلص مصرة المثانة.
E. ازدياد سرعة القلب.

الجواب الصحيح = C. الجملة العصبية اللاودية ضرورية في المحافظة على نشطات كالهضم والتخلص من الفضلات. ولذلك نرى زيادة في الحركية المعوية لزيادة الحركات التمعجية. وارتخاء المصرة البولية فتسبب التبول وزيادة الإفرازات القصبية. أما زيادة سرعة ضربات القلب فهي من وظائف الجملة الودية.

3.3. أي من التالي يعتبر من مميزات الجملة العصبية الودية؟

A. استجابة منفردة للتفعيل.
B. المستقبلات النيكوتينية والموسكارينية تتواسط الأفعال.
C. يتم تواسط التأثيرات بالنورإيبينفرين فقط.
B. تسيطر الاستجابات خلال النشاط الفيزيائي، أو عندما يصاب المرء بالخوف.
A. تخضع للسيطرة الإرادية.

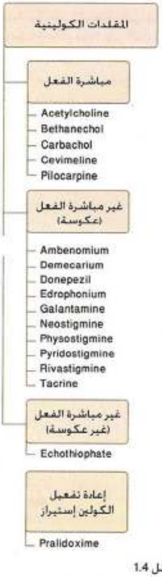
الجواب الصحيح = D. يتم تفعيل الجملة العصبية الودية بواسطة تنبيهات «القتال أو الطيران». ولإحداث تفعيل سريع لهذه الجملة فإنه يتم تفريغها كوحدة واحدة. المستقبلات ألفا وبيتا هي التي تتواسط تأثير الجملة الودية على الأعضاء المستفعلة عصبياً. وبما أن الجملة الودية هي جزء من الجملة العصبية الذاتية فهي لا تخضع للسيطرة الإرادية للعقل الواعي.

4

المقلدات الكولينية
Cholinergic agonists

I. نظرة عامة

تقسم الأدوية المؤثرة في الجملة العصبية الذاتية إلى مجموعتين وفقاً لنمط العصبون الذي يشارك في آلية الفعل. إن الأدوية الكولينية الموصوفة في هذا الفصل والفصل الذي يليه تؤثر على المستقبلات التي تتفعل بالأستيل كولين. وتشمل المجموعة الثانية الأدوية الأدرينية (تمت مناقشتها في الفصل 6 و7) وتؤثر على المستقبلات التي تتنبه بالنورأبينفرين أو الأبينفرين. يؤثر كلاً من الأدوية الكولينية والأدرينية إما بتنبيه أو بحصر المستقبلات العصبية الذاتية يلخص الشكل 4-1 المقلدات الكولينية.



المقلدات الكولينية
مباشرة الفعل
Acetylcholine
Bethanechol
Carbachol
Cevimeline
Pilocarpine
غير مباشرة الفعل (عكوسة)
Ambenomium
Demecarium
Donepezil
Edrophonium
Galantamine
Neostigmine
Physostigmine
Pyridostigmine
Rivastigmine
Tacrine
غير مباشرة الفعل (غير عكوسة)
Echothiophate
إعادة تفعيل الكولين إستيراز
Pralidoxime

الشكل 1.4
ملخص للمقلدات الكولينية

II. العصبون الكوليني The Cholinergic Neuron

إن الألياف قبل العقدية المنتهية في لب الكظر، الذي يعتبر عقداً ذاتية (ودية ولاودية)، والألياف بعد العقدية للقسم اللاودي، تستعمل الأستيل كولين ACh كناقل عصبي (الشكل 4-2). تعصب النورونات الكولينية إضافة لذلك عضلات الجملة الجسدية وتلعب دوراً هاماً في الجملة العصبية المركزية. [لاحظ: مرضى داء ألزهايمر مصابون بفقدان كبير في العصبونات الكولينية من الفص الصدغي والقشر الأنفي الداخلي Entorhinal Cortex. غالبية الأدوية المتوفرة لمعالجة هذا الداء هي من مثبطات كولينستيراز (ص 52)].

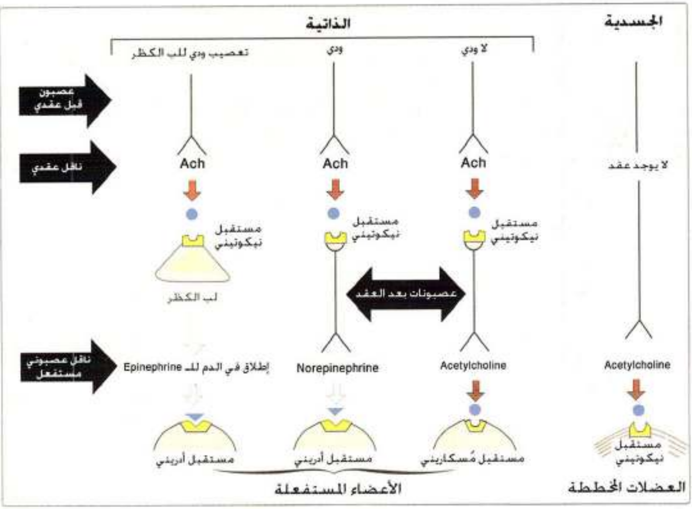
A. النقل العصبي في العصبونات الكولينية

يتضمن النقل العصبي في العصبونات الكولينية ست خطوات. تتضمن الخطوات الأربع الأولى: التركيب، الخزن، الإطلاق وارتباط الأستيل كولين مع المستقبل، يلي ذلك الخطوة الخامسة بتقويض الناقل العصبي في الفجوة المشبكية (المسافة بين النهايات العصبية والمستقبلات القريبة المتوضعة في الأعصاب أو الأعضاء المستفعلة). والخطوة السادسة هي تدوير الكولين (شكل 4-3).

1. **تركيب الأستيل كولين:** يُنقل الكولين من السائل خارج الخلوي إلى سيتوبلازما العصبون الكوليني بتوسط جملة حاملة معتمدة على الطاقة تساعد بنقل الصوديوم، ويمكن أن يثبط بالدواء هيميكولينيوم Hemicholinium [لاحظ: أن الكولين يمتلك آزوت رباعي ويحمل شحنة إيجابية دائمة ولا يستطيع الانتشار عبر الغشاء]. يعد قبط الكولين الخطوة المحددة للسرعة أثناء تركيب الأستيل كولين. يحفز الكولين أستيل ترانسفيراز (CAT) تفاعل الكولين مع الأستيل CoA ليشكل الأستيل كولين (وهو إستر) في العصارة الخلوية. يشتق الأستيل CoA من المتقدرات ويتم إنتاجه في حلقة كريبس وخلال أكسدة الحموض الدسمة.

2. **خـزن الأسـتيل كولين في الحويصلات:** يدخل الأسـتيل كولـين إلى الحويصلات قبل المشـبكية بعملية نقل فاعل مقترنة مع دخول البروتونات. تحتوي الحويصلات الناضجة على الأسـتيل كولين والأدينوزين ثلاثي الفسفات (ATP) والبروتيوغليكان Proteoglycan. [لاحـظ: أن ATP يقـترح أنـه ناقل مسـاعد يعمل على المسـتقبلات قبـل الوصل البورينيه Purinergic فيثبط إطلاق الأسـتيل كولين والنورأيبينفرين]. النقل المسـاعد من العصبونات الذاتية هو القاعدة وليس الاسـتثناء، أي أن معظم الحويصلات المشـبكية سـتحتوي على الناقل العصبي الرئيسي، وهو هنا الأسيتيل كولـين، إضافـة إلى ناقـل مسـاعد يزيـد أو ينقـص مـن تأثـير الناقـل العصبي الرئيسي.

3. **إطلاق الأسـتيل كولين:** عندما يصل كمون العمل المنتشر بفعل قنوات الصوديوم الحساسـة على الفولطاج إلى نهاية عصبية فإن قنوات الكالسـيوم الحساسـة على الفولطـاج، والموجودة على الغشـاء قبل المشـبكي، تفتح مسـببة ازديـاداً في تركيز الكالسيوم داخل الخلية. يعزز ارتفاع كالسيوم داخل الخلية من اندماج الحويصلات المشبكية مع غشاء الخلية وإطلاق محتوياتها في المسافة المشبكية. يمكن حصر هذا الإطلاق بالذيفان الوشـيقي.وبالمقابل، يسـبب سم عنكبوت الأرملة السوداء تفريغ


الجسدية
الذاتية
تعصيب ودي للب الكظر
ودي
لا ودي
عصبون قبل عقدي
ناقل عقدي
Ach
Ach
Ach
لا يوجد عقد
مستقبل نيكوتيني
مستقبل نيكوتيني
مستقبل نيكوتيني
لب الكظر
عصبونات بعد العقد
ناقل عصبوني مستفعل
إطلاق في الدم للـ Epinephrine
Norepinephrine
Acetylcholine
Acetylcholine
مستقبل أدريني
مستقبل أدريني
مستقبل مُسكاريني
مستقبل نيكوتيني
الأعضاء المستفعلة
العضلات المخططة

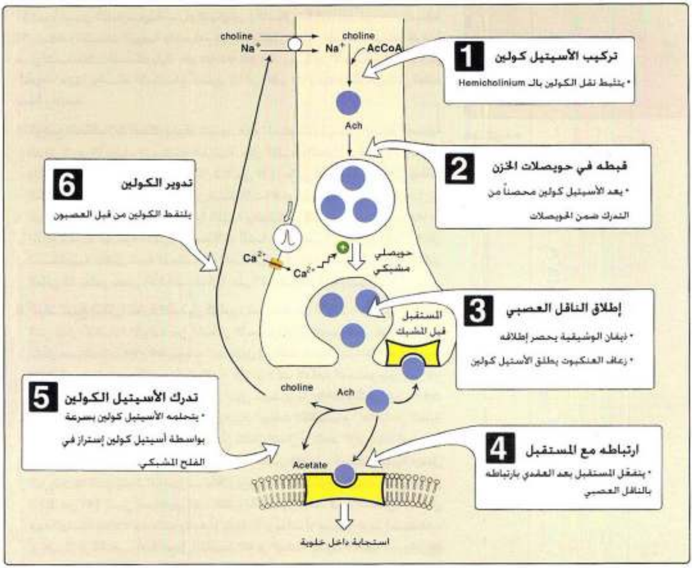
الشكل 2.4

مواضع أفعال المقلدات الكولينية في الجملة العصبية الذاتية والجسدية

جميع الأستيل كولين المخزن في الحويصلات المشبكية إلى الفجوة المشبكية.

4. **الارتباط مع المستقبل:** يعبر الأستيل كولين المنطلق من الحويصلات المشبكية المسافة المشبكية ويرتبط إما مع اثنين من المستقبلات بعد المشبكية على الخلية المستهدفة أو مع المستقبلات قبل المشبكية في الغشاء العصبوني الذي أطلق الأستيل كولين. تقسم المستقبلات الكولينية بعد المشبك على سطح الأعضاء المستفعلة إلى صنفين: موسكارينية ونيكوتينية (الشكل 4-2، ص 46). يؤدي الارتباط مع المستقبل إلى استجابة بيولوجية ضمن الخلية، مثل ابتداء دفعة عصبية في الليف بعد العقدي، أو تفعيل إنزيميات محددة في الخلايا المستفعلة بتوسط جزيئات مرسال ثانوي (راجع صفحة 27 وأدناه).

5. **تدرك الأستيل كولين:** تنتهي الإشارة في الموضع المستفعل ما بعد الموصل بسرعة بسبب انشطار الأستيل كولين في الفلح المشبكي بواسطة أسيتيل كولين أستيراز إلى كولين وأسيتات (الشكل 4-3). [لاحظ: أن بوتيريل كولينستيراز سودوكولينسيتراز)


choline
Na⁺
choline
Na⁺
AcCoA
1
تركيب الأسيتيل كولين
• يتثبط نقل الكولين بالـ Hemicholinium
Ach
2
قبطه في حويصلات الخزن
• يعد الأسيتيل كولين محصناً من التدرك ضمن الحويصلات
6
تدوير الكولين
يلتقط الكولين من قبل العصبون
Ca²⁺
Ca²⁺
حويصلي مشبكي
المستقبل قبل المشبك
3
إطلاق الناقل العصبي
• ذيفان الوشيقية يحصر إطلاقه
• زعاف العنكبوت يطلق الأستيل كولين
choline
Ach
5
تدرك الأسيتيل الكولين
• يتحلمه الأسيتيل كولين بسرعة بواسطة أسيتيل كولين إستراز في الفلح المشبكي
Acetate
4
ارتباطه مع المستقبل
• ينفعّل المستقبل بعد العقدي بارتباطه بالناقل العصبي
استجابة داخل خلوية

الشكل 3.4

تركيب وإطلاق الأسيتيل كولين من العصبون الكوليني. AcCoA: أسيتيل تميم الإنزيم A ، ACh: الأسيتيل كولين.

موجود في البلازما، ولكنه لا يلعب دوراً هاماً في إنهاء تأثير الأستيل كولين في المشبك].

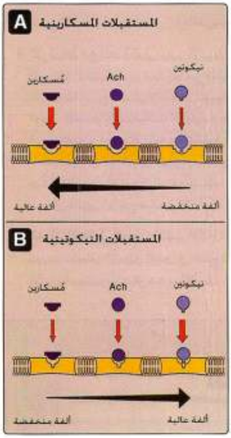
6. **عود تدوير الكولين:** قد يعاد التقاط الكولين بوساطة جهاز القبط العالي الألفة المقترن مع الصوديوم، والذي يعيد الجزيء إلى العصبون، حيث يؤستل إلى أستيل كولين، ويخزن إلى أن يحرر بواسطة كمون العمل تال.

III. المستقبلات الكولينية

ثمة عائلتان من المستقبلات الكولنينية، مسكارينية ونيكوتينية، ويمكن تمييزهما عن بعضهما البعض على أساس اختلاف ألفتهما للعوامل المحاكية لفعل الأستيل كولين (الأدوية المحاكية لكولين، أو مقلدات اللاودي).

A. المستقبلات المسكارينية

إلى جانب قدرة هذه المستقبلات على الارتباط مع الأستيل كولين، فإنها تتعرف أيضاً على المسكارين Muscarine، وهو قلواني موجود في بعض فطور المشروم السامة، إلا أنها تبدي ألفة ضعيفة تجاه النيكوتين (الشكل 4-4 A). لقد ميزت دراسات الارتباط والمثبطات النوعية بالإضافة إلى خصائص cDNA، خمسة أصناف فرعية من المستقبلات المسكارينية: M1, M2, M3, M4, M5. وبما أن الأصناف الخمسة تم التعرف عليها بواسطة الاستنساخ الخلوي إلا أن M1 و M3 و M5 فقط هي التي تملك صفة وظيفية.



الشكل 4.4
أنماط المستقبلات الكولينية

1. **توضع المستقبلات المسكارينية:** تتواجد هذه المستقبلات في عقد الجملة العصبية الذاتية وفي الأعضاء المستقعلة الذاتية، مثل القلب، والعضلات الملساء والدماغ والغدد خارجية الإفراز (الشكل 3-3، ص 37). على الرغم من أن النميطات الخمسة تتواجد في العصبونات، فإن مستقبلات M1 توجد أيضاً في الخلايا الجدارية المعدية، ومستقبلات M2 في الخلايا القلبية والعضلات الملساء، ومستقبلات M3 في المثانة والغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء. [لاحظ: أن الأدوية ذات الأفعال المسكارينية تفضل تنبيه المستقبلات المسكارينية في هذه الأنسجة، ولكن التركيز العالي قد يظهر بعض النشاط الفعالية على المستقبلات النيكوتينية].

2. **آليات تبيغ (نقل) إشارة الأستيل كولين:** ثمة عدد من الأليات الجزئيية المختلفة التي تنقل الإشارة المتولدة عن إشغال الأستيل كولين للمستقبل. فمثلاً عندما تتفعل مستقبلات M1 و M3 يخضع المستقبل لتبدلات شكلية ويتداخل مع البروتين Gq الذي يفعل بدوره الفوسفوليباز C. فيؤدي ذلك لإماهة الفسفواينوزيتول (4-5 ثنائية الفسفات -P2 لتشكل ثنائي أسيل غليسيرول (DAG) والاينوزيتول (5,4,1 ثلاثي الفسفات (IP3)، الذي يسبب ازدياد أيونات الكالسيوم Ca^{2+} داخل الخلية (شكل 3-7 C، ص 41). يمكن للهابطة أن تتفعل لتفعل أو تثبط الإنزيمات أو تسبب فرط الاستقطاب أو الإفراز أو التقلص. أما تفعيل M2 على العضلة القلبية فيفعل البروتين Gj الذي يثبط الأدينيل سيكلاز ويزيد ناقلية شوارد البوتاسيوم (شكل 3-7 B، ص 41) التي يستجيب لها القلب بالتباطؤ وضعف قوة التقلص. تتداخل هذه الهابطة Cation بعد ذلك وتنبه أو تثبط الأنزيمات أو تسبب فرط استقطاب أو إفراز أو تقلص. أما تفعيل النميط M2 في العضلة القلبية فينبه البروتين Gj الذي يثبط الأدينليل الحلقي فيزيد من ناقلية أيونات البوتاسيوم K^+ (راجع ص 41، الشكل 3-7 B)، حيث تتظاهر الاستجابة القلبية بنقص سرعة النبض ونقص قوة التقلص.

3. **المقلدات والمعاكسات المسكارينية:** تجري المحاولات الآن لتطوير مقلدات ومعاكسات مسكارينية موجهة نحو نميطات محددة من المستقبلات. فمثلاً Pirenzepine الدواء المضاد للكولين ثلاثي الحلقات، يمتلك انتقائية كبيرة كمثبط المستقبلات المسكارين M1 الموجودة في مخاطية المعدة مثلاً، ولا تسبب الجرعات العلاجية منه الكثير من التأثيرات الجانبية المشاهدة بالأدوية غير النوعية لنميط المستقبل، ولكنه قد يسبب تسرعاً قلبياً انعكاسياً بالتسريب السريع نتيجة حصاره لمستقبلات M2 الموجودة في القلب، ولذلك فإن فائدته كبديل لمثبطات مضخة البروتون في معالجة القرحات المعدية والعفجية محل تساؤل. يعتبر الداريفيناسين Darifenacin معاكساً تنافسياً لمستقبل المسكارين مع ألفة لمستقبل M3 أكثر من بقية المستقبلات المسكارينية. يستعمل هذا الدواء في معالجة فرط نشاط المثانة. [لاحظ: لا يوجد في الوقت الحاضر عوامل هامة سريرياً تتداخل على نحو مفرد مع مستقبلات M4 و M5].

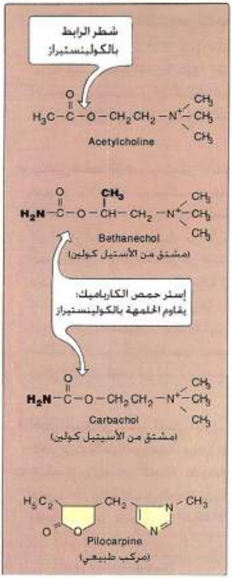
4. **المستقبلات النيكوتينية:** إن هذه المستقبلات إضافة لارتباطها مع الأستيل كولين فهي أيضاً تتعرف على النيكوتين، وتبدي ألفة ضعيفة نحو المسكارين (شكل B4-4). يتألف المستقبل النيكوتيني من خمس وحيدات، ويعمل كقناة مرتبطة باللجائن (راجع شكل A7-3). إن ارتباط جزيئتين من الأستيل كولين يحرض على حدوث تبدلات شكلية تسمح بدورها بدخول أيونات الصوديوم ينتج عنه نزع الاستقطاب في الخلية المستفعلة. ينبه النيكوتين (أو الأستيل كولين) على نحو أولي هذا المستقبل ثم يحصره. تتوضع المستقبلات النيكوتينية في الجملة العصبية المركزية ولب الكظر والعقد الذاتية والموصل العصبي العضلي. المستقبلات النيكوتينية المتوضعة في الموصل العصبي العضلي ترمز أحياناً بـ Nm والأخرى على أنها Nn (عقدية). تختلف المستقبلات النيكوتينية التي في العقد الذاتية عن تلك التي في الموصل العصبي العضلي، فمثلاً تحصر المستقلات العقدية انتقائياً بالهيكساميثونيوم Hexamethonium بينما تحصر المستقبلات في الموصل العصبي العضلي انتقائياً بالتوبوكورارين Tubocurarine.

IV. مقلدات الكولين مباشرة الفعل

تحاكي مقلدات الكولين (محاكيات اللاودي) تأثيرات الأستيل كولين بالارتباط مباشرة مع مستقبلات الكولين. يمكن تصنيفها إلى مجموعتين: إسترات الكولين، وتتضمن الأسيتيل كولين والإسترات الصنعية للكولين كالكارباكول Carbachol وبيثانيكول Bethanechol، وتتضمن المجموعة الثانية قلوانيات طبيعية كالبيلوكاربين Pilocarpine (الشكل 5-4). تمتلك جميع الأدوية الكولينية ذات الفعل المباشر فترات تأثير أطول من الأستيل كولين. ترتبط بعض الأدوية المفيدة علاجياً (Pilocarpine و Bethanechol) على نحو مفضل مع مستقبلات المسكارين وتدعى أحياناً عوامل مسكارينية. [لاحظ أن المستقبلات المسكارينية تتوضع بشكل رئيسي وليس حصري في الموصل العصبوني المستفعل للجملة العصبية اللاودية]. أما مجموعة مقلدات الكولين مباشرة الفعل تبدي نوعية قليلة في أفعالها مما يحدد من فائدتها السريرية.

A. الأستيل كولين Acetylcholine

هو مركب أمونيوم رباعي لا يستطيع النفوذ عبر الأغشية. على الرغم من أنه ناقل عصبي على مستوى الأعصاب اللاودية والجسمية بالإضافة للعقد، فإنه غير هام من الناحية العلاجية بسبب تعدد تأثيراته وتعطله السريع بأنزيمات الكولين إستيراز. يمتلك الأستيل كولين فعالية مسكارينية ونيكوتينية، وتشمل أفعاله ما يلي:

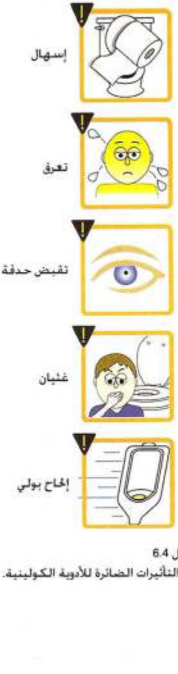


الشكل 5.4
مقارنة بين بنى بعض المقلدات الكولينية

1. **ينقص من سـرعة القلب ومن نتاجه:** أفعال الأسـتيل كولين على القلب تحاكي تأثـيرات تنبيه المبهم. فمثلاً يؤدي حقن الأسـتيل كولـين وريدياً إلى بطء عابر في سرعة القلب وحجم الضربة نتيجة إنقاص سرعة إطلاق العقدة الجيبية الأذينية. [لاحـظ: أنه يجب تذكر أن نشـاط المبهم الطبيعـي ينظم القلب عن طريق إطلاق الأسيتيل كولين من العقدة الجيبية الأذينية].

2. **ينقص ضغط الدم:** يسبب حقن الأستيل كولين توسعاً وعائياً وانخفاضاً في ضغط الدم من خلال آلية غير مباشـرة. يفعل الأسـيتيل كولين المستقبلات M3 الموجودة في الخلايـا البطانية التي تغطيـة العضلات الملس للأوعيـة الدموية، ويؤدي ذلك إلى إنتـاج أوكسـيد النتريـك من الآرجينين. [لاحـظ: أن أكسـيد النتريك يعرف أيضاً بالعامل المرخي المشـتق من البطانة (EDRF)] (راجع صفحة 341). ثم ينتشر أوكسيد النتريك إلى الخلايا العضلية الملساء الوعائية لينشط إنتاج كيناز البروتين G مؤدياً إلى فرط استقطاب وارتخاء العضلات الملساء. وبغياب العوامل الكولينية المتناولة، فإن المستقبلات الوعائية ليس لها أي وظيفة لأن الأسيتيل كولين لا يتحرر مطلقـاً في الـدم بأي كمية مهمة. يحصر الأتروبين هذه المسـتقبلات المسـكارينية ويمنع الأستيل كولين من إحداث توسع وعائي.

3. **أفعال أخرى:** في السبيل المعدي المعوي، يزيد الأستيل كولين من إفراز اللعاب وينبه الإفـرازات والحركات المعوية، ويعزز أيضاً الإفرازات القصبية. في السـبيل البولي التناسـلي يزيـد توتر العضلة المقلصـة للمثانة. وفي العين تتقلـص العضلة الهدبية للرؤيـة القريبة، وتتقبض الحدقة بشـكل واضح. وخـلال الجراحات العينية يقطر محلول الأسيتيل كولين 1% في الغرفة الأمامية للعين فتتقبض الحدقة.


إسهال
تعرق
تقبض حدقة
غثيان
إلحاح بولي

الشكل 6.4
بعض التأثيرات الضائرة للأدوية الكولينية.

B. بيثانيكول Bethanechol

يشـبه بنيويـاً الأسـتيل كولين حيث تحل الكربامـات محل الأسـتيات ويؤمِّل الكولين (شـكل 5.4). فهو لا يتحلمه بإنزيمات كولينسـتيراز (بسبب إضافة مجموعة حمض الكربـون)، إلا أنه يتعطل بالحلمهة بأنواع أخرى من الإسـتيراز. كما تنقصه الأفعال النيكوتينية (بسـبب إضافة زمرة الميثيل) ولكنه ذو نشـاط موسـكاريني قوي. تطال أفعاله الرئيسـية العضلات الملساء للمثانة والسـبيل الهضمي، وله مدة فعل بحوالي الساعة.

1. **أفعاله:** ينبه البيثانيكول المسـتقبلات المسـكارينية مباشرة مسـبباً ازدياد حركية ومقويـة الأمعاء، وينبـه أيضاً العضلة المقلصـة للمثانة بينما يرخـي المثلث المثاني والمصرة المثانية مسبباً التبول.

2. **التطبيقـات العلاجيـة:** في المعالجة البولية، يسـتعمل البيثانيكـول لتنبيه المثانة الرخوة خاصة بعد الولادة وبعد العمل الجراحي وفي احتباس البول اللانسـدادي. كما يمكن استخدامه لمعالجة الارتخاء العضلي عصبي المنشأ والكولون العرطل.

3. **التأثيرات الضائرة**: يسبب البيثانيكول تأثيرات التنبيه الكوليني المعمم (شكل 4-6)، وتتضمن: التعرق، الإلعاب، البيغ، هبوط ضغط الدم، الغثيان، الألم البطني، الإسهال، وتشنج القصبات.

C. الكرباكول Carbachol (كارباميل كولين)

يمتلك الكارباكول أفعالاً مسكارينية ونيكوتينية (وهو يعوز زمرة ميثيل الموجودة في البيثانيكول، انظر الشكل 5.4). وكالبيثانيكول فإن الكرباكول هو إستر حمض الكرباميك وركيزة ضعيفة للكولينستيراز (راجع الشكل 5.4) ويتحول حيوياً بتوسط إستيرات أخرى ولكن بسرعة أبطأ. يدوم تأثير الإعطاء المفرد للكرباكول حوالي الساعة.

1. **أفعال الكرباكول**: يمتلك تأثيرات عميقة على كل من الجملة القلبية الوعائية والجملة المعدية المعوية بسبب نشاطه المنبه للعقد، فقد ينبه بالبدء ومن ثم يثبط هاتين الجملتين. قد يسبب إطلاق الأيبينفرين من لب الكظر بفعله النيكوتيني. وبتقطيره في العين يحاكي تأثيرات الأستيل كولين مسبباً تقبض الحدقة وتشنج المطابقة الذي يحدث فيه تقلص مستمر للعضلات الهدبية في العين.
2. **استعمالاته العلاجية**: يعتبر الكرباكول نادر الاستعمال علاجياً بسبب فاعليته العالية وعدم انتقائيته للمستقبلات وطول فترة فعله نسبياً، فيما عدا استعماله كمقبض للحدقة لمعالجة الزرق حيث يسبب تقلص الحدقة ونقص ضغط باطن العين.
3. **التأثيرات الضائرة**: تعتبر التأثيرات الضائرة قليلة أو غائبة عندما يستعمل بجرعات عينية بسبب انعدام نفوذيته الجهازية (كأمين رباعي).

D. البيلوكاربين Pilocarpine

هو قلواني ثالثي الأمين وهو ثابت تجاه الحلمهة بالكولنيستيراز (الشكل 5.4). يعد البيلوكاربين أقل فاعلية بالمقارنة مع الأستيل كولين ومشتقاته ولكنه غير مشحون وسيعبر إلى الجملة العصبية المركزية بجرعاته العلاجية. يمتلك البيلوكاربين فعالية مسكارينية ويستعمل على نحو رئيسي في طب العيون.

عين معالجة
بالبيلوكاربين
تقبض حدقي
عين غير معالجة
توسيع حدقي
عين معالجة
بالأتروبين

الشكل 7.4
أفعال البيلوكاربين والأتروبين على القزحية والعضلة الهدبية للعين

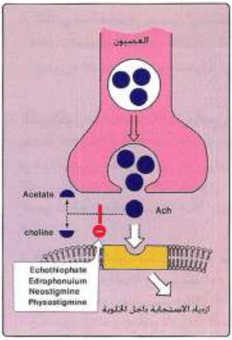
1. **الأفعال**: يسبب تطبيق البيلوكاربين على قرنية العين تقبضاً سريعاً وتقلص العضلة الهدبية، تخضع العين لتقبض الحدقة وتشنج المطابقة، حيث تكون الرؤية ثابتة لمسافة معينة مما يجعل التركيز البؤري غير ممكن (الشكل 4-7). [لاحظ تأثيرات الأتروبين المعاكسة كمحصر مسكاريني على العين (راجع صفحة 57)]. يعد البيلوكاربين أحد أقوى منبهات الإفرازات مثل التعرق، الدمع، واللعاب، ولكنه استعماله لتوليد هذه التأثيرات محدود بسبب نقص انتقائيته. إلا أنه يفيد في تعزيز الإلعاب عند المصابين بجفاف الفم الناتج عن إشعاع الرأس والعنق. تعالج عادة متلازمة جوغرن التي تتميز بجفاف الفم ونقص الدمع بحبوب البيلوكاربين و Cevimeline وهو دواء كولينيرجي ولكنه أيضاً غير نوعي.
2. **استعماله العلاجي في الزرق**: يعتبر البيلوكاربين الدواء المختار في خفض ضغط باطن العين في الحالات الإسعافية للزرق المغلق الزاوية والمفتوح الزاوية. إنه فعال بشدة في فتح الشبكة التربيقية حول قناة شليم مسبباً هبوطاً آنياً في ضغط باطن العين نتيجة ازدياد نزح الخلط المائي. يستمر هذا الفعل حتى 8 ساعات

ويمكن تكرار الإعطاء. الإيكوثيفات Echothiophate، وهو فسفوري عضوي، يثبط الكولينستيراز وله نفس التأثيرات ولكن لمدة أطول. [لاحظ أن مثبطات الأنهيدراز الكربوني كالأستيازولاميد Acetazolamide والأبينفرين ومحصر بيتا الأدرينى التيمول Timolol تعتبر فعالة في المعالجة المزمنة للزرق، ولكنها لا تستعمل إسعافيا في خفض ضغط باطن العين].

3. **التأثيرات الضائرة:** يدخل البيلوكاربين إلى الدماغ ويسبب اضطرابات عصبية مركزية وينبه التعرق والإلعاب على نحو غزير.

V. مضادات الكولينستيراز (العكوسة)
Anticholinesterases (Reversible)

الكولينستيراز هو إنزيم يشطر على نحو نوعي الأستيل كولين إلى الأستات والكولين، وبالتالي فهو ينهي فعل الأستيل كولين. يتوضع في النهايتين العصبيتين قبل وبعد المشبك، حيث يرتبط بالغشاء. لمثبطات الكولينستيراز فعل كوليني غير مباشر عن طريق إطالة عمر الأستيل كولين المنتج داخلياً من النهايات العصبية الكولينية وينتج عن ذلك تراكمه في المسافة المشبكية الكولينية (شكل 4-8). تحرض هذه الأدوية الاستجابة على مستوى جميع المستقبلات الكولينية في الجسم، بما فيها المسكارينية والنيكوتينية في الجملة العصبية المركزية بالإضافة إلى الموصلات العصبية في العضلات والدماغ.



الشكل 8.4
آلية الفعل للمقلدات الكولينية غير المباشرة (العكوسة).

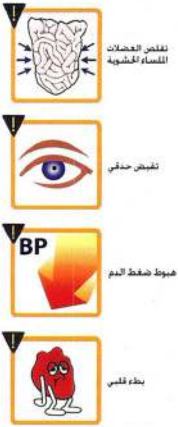
A. فيزوستغمين Physostigmine

الفيزوستغمين هو إستر لحمض الكارباميك النيتروجيني ويتواجد في النباتات وهو أمين ثالثي. وهو وركيزة للأستيل كولينستيراز، ويشكل معه مركب كربومولات فيصبح عاطلاً على نحو عكوس. ينتج عن ذلك تقوية الفعالية الكولينية في الجسم.

1. **أفعاله:** يمتلك الفيزوستغمين مجالاً واسعاً من التأثيرات نتيجة أفعاله، ولا تتنبه فقط المواضع الموسكارينية والنيكوتينية في الجملة العصبية الذاتية بل أيضاً المستقبلات النيكوتينية في الموصل العصبي العضلي. فترة فعله حوالي ساعتين إلى أربع، ويعتبر عاملاً متوسط مدى التأثير. يستطيع الفيزوستغمين الدخول إلى الجملة العصبية المركزية وتنبيه المواضع الكولينية.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يزيد حركية الأمعاء والمثانة عند إصابة أي منهما بالاسترخاء (الشكل 4-9). وينتج عن تطبيقه على العين تقبض حدقي وتشنج المطابقة، بالإضافة لخفض ضغط باطن العين. يستعمل لمعالجة الزرق، إلا أن البيلوكاربين أكثر فعالية منه. يستعمل الفيزوستغمين أيضاً في معالجة الجرعات المفرطة من مضادات الكولين كالأتروبين، والفينوثيازينات ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

3. **التأثيرات الضائرة:** يسبب الفيزوستغمين بجرعاته العالية اختلاجات. قد يحدث أيضاً بطء قلبي وانخفاض نتاج القلب. إن تثبيط الكولينستيراز في الموصل العصبي العضلي الهيكلي يسبب تراكم الأستيل كولين وينتج عنه في النهاية شلل في العضلات الهيكلية. ولكن هذه التأثيرات نادرة المشاهدة بالجرعات العلاجية.



الشكل 9.4
بعض أفعال Physostigmine

B. نيوستغمين Neostigmine

هو دواء تركيبي وهو أيضاً إستر لحمض الكرباميك، يثبط على نحو عكوس الكولينستيراز على نحو شبيه بالفيزوستغمين. يمتلك النيوستغمين آزوتاً رباعياً مما يجعله أكثر قطبية من الفيزوستغمين وبالتالي لا يستطيع دخول الجملة العصبية المركزية. تعتبر تأثيراته على العضلات الهيكلية أكثر من الفيزوستغمين ويستطيع أن ينبه القلوصية قبل حدوث الشلل. يمتلك النيوتسغمين فترة تأثير معتدلة ما بين 30 دقيقة إلى الساعتين، يستعمل لتنبيه المثانة والسبيل الهضمي ويستعمل أيضاً كدرياق Antidote للتوبوكورارين والعوامل الأخرى المحصرة التنافسية العصبية العضلية (راجع صفحة 60). يستعمل النيوستغمين في المعالجة العرضية للوهن العضلي الوبيل (مرض مناعي ذاتي ناتج عن وجود أضداد لمستقبل النيكوتين في الوصلات العصبية العضلية، وتسبب هذه الأضداد تقويض المستقبلات النيكوتينية وبالتالي يبقى عدد قليل من المستقبلات للتداخل مع الناقل العصبي). تنتج التأثيرات الضائرة للنيوستغمين عن التنبه الكوليني المعمم مثل الإلعاب والبيغ ونقص ضغط الدم والغثيان والألم البطني والإسهال والتشنج قصبي. لا يسبب النيوستغمين تأثيرات ضائرة للجملة العصبية المركزية ولا يستعمل لمعاكسة السمية الناتجة عن العوامل المضادة للموسكارين مركزية الفعل كالأتروبين.

C. بيريدوستغمين وأمبينونيوم Pyridostigmine and ambenonium

هما من مثبطات الكولينستيراز ويستعملان في المعالجة المزمنة للوهن العضلي الوبيل، وتعد فترات فعلها (ثلاث إلى ست ساعات وأربع إلى ثماني ساعات على التوالي) أطول من النيوستغمين، ولكن تأثيراتهما الضائرة مشابهة له.

D. ديميكاريوم Demecarium

مثبط للكولينستيراز يستعمل في معالجة الزرق مفتوح الزاوية المزمن (بشكل رئيسي عند المرضى المعندين على الأدوية الأخرى)، وفي الزرق مغلق الزاوية بعد استئصال القزحية، وفي تشخيص وعلاج الحول الداخلي التكيفي accomodative esotropia. هذا الدواء هو أمين رابعي يشبه النيوستغمين من حيث البنية وآلية الفعل والتأثيرات الجانبية.

E. إيدرفونيوم Edrophonium

أفعاله شبيهة بالنيوستغمين عدا أنه أسرع امتصاصاً وفترة فعله أقصر: 10-20 دقيقة (دواء قصير الأمد نموذجي). إنه أمين رباعي يستعمل في تشخيص الوهن العضلي الوبيل. يؤدي حقن الإيدروفونيوم وريدياً لازدياد سريع في القوة العضلية. يجب الحذر في إعطائه لأن الجرعة المفرطة قد تحرض أزمة كولينية، ويعتبر الأتروبين هو الدرياق.

F. Tacrine, donezepil, rivastigmine and galantamine

مرضى داء ألزهايمر مصابون بعوز في العصبونات الكولينية في الجملة العصبية المركزية. بناء على ذلك تم تطوير مضادات كولينستيراز كعلاجات محتملة لفقدان الوظائف الاستعرافية. كان التاكرين Tacrine المركب المتوافر الأول، ولكنه استبدل

بمركبات أخرى بسبب سميته الكبدية. على الرغم من قدرة الدونيبيزيل Donezepil والريفاستغمين والغالانتامين على تأخير ترقي المرض، ولكن لا يوجد ما يوقف هذا الترقي. وتعتبر الضائقة الهضمية التأثير الضائر الرئيسي للدواء.

VI. مضادات الكولينستيراز (غير العكوسة)

تمتلك عدد من مركبات الفسفور العضوية القدرة على الارتباط تكافئياً مع الكولينستيراز، وينتج عن ذلك ازدياد طويل الأمد في الأستيل كولين في جميع المواضع التي تطلقه. تعتبر العديد من هذه الأدوية ذات سمية شديدة وقد تم تطويرها عسكرياً كعوامل عصبية. تستخدم العوامل المشابهة مثل الباراثيون Parathion كمبيد حشري.

A. إيكوثيوفات Echothiophate

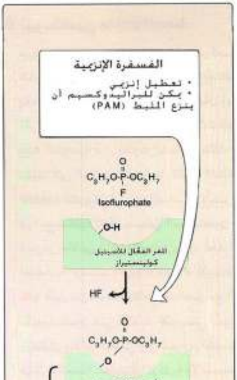
1. **آلية الفعل:** هو مركب فوسفوري عضوي يرتبط تكافئياً بواسطة مجموعة الفوسفات مع Serine-OH على الموضع الفعال للكولينستيراز (الشكل 4-10). حالما يحدث ذلك، يتعطل الأنزيم على نحو دائم، وتتطلب استعادة إنزيم الكولينستيراز تركيب جزيئات إنزيمية جديدة. وبعد التعديل التكافؤي للكولينستيراز يحرر الإنزيم المفسفر أحد مجموعاته الإيثيلية ببطء (الشكل 4-10). إن فقد مجموعة الألكيل Alkyl يسمى التشييخ Aging ويمنع المنشطات الكيميائية Chemical Reactivators مثل البراليدوكسيم Pralidoxime من فصم الرابطة بين الدواء المتبقي والإنزيم.

2. **الأفعال:** تتضمن تنبيهاً كولينياً معمماً، وشلل الوظيفة الحركية (مسبباً صعوبات تنفسية) واختلاجات. كما يسبب الدواء تقبضاً حدقياً شديداً وبذلك وجد له استعمال علاجي. أما الأتروبين فيعاكس بجرعاته العالية العديد من التأثيرات المسكارينية والمركزية للإيكوثيوفات.

3. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل محلوله العيني مباشرة في العين في المعالجة المزمنة للزرق مفتوح الزاوية. قد تدوم تأثيراته لمدة أسبوع بعد الجرعة المفردة. الإيكوثيوفات ليس الخيار الأول في معالجة الزرق، وإضافة إلى تأثيراته الجانبية الأخرى فإن الخطر المهم لتحدوث الساد يحدد من استعماله.

4. **عود تفعيل الكولينستيراز:** يستطيع البراليدوكسيم Pralidoxime إعادة تفعيل الأسيتيل كولينستيراز المثبَّط، ولكنه غير قادر على النفوذ إلى الجملة العصبية المركزية. يسمح وجود مجموعة مشحونة بالوصول إلى المقر الصاعدي Anionic site للإنزيم، حيث يزيح مجموعة الفوسفات من الفوسفات العضوية ويعيد توليد الإنزيم. إذا أعطي البراليدوكسيم قبل تشيخ Aging الإنزيم المؤلكل Alkylated فإنه يستطيع أن يعاكس تأثيرات الإيكوثيوفات ما عدا العصبية المركزية منها. يعتبر البراليدوكسيم أقل فاعلية مع العوامل العصبية الجديدة التي تسبب تشيخ المركب الإنزيمي خلال ثوان. كما أن البراليدوكسيم مثبط ضعيف للأسيتيل كولين إستيراز ويمكن أن يسبب بجرعات عالية تأثيرات جانبية مماثلة لما تسببه المثبطات الأخرى لهذا الإنزيم (الشكلان 4-6 و 4-9).

يقدم الشكل 4-11 ملخصاً عن أفعال بعض الأدوية المقلدة للكولين.


الفسفرة الإنزيمية
• تعطيل إنزيمي
• يمكن للبراليدوكسيم أن ينزع المثبط (PAM)
C3H7O-P-OC3H7
O
F
Isofluorophate
O-H
المقر الفعال للأسيتيل كولينستيراز
HF
C3H7O-P-OC3H7
O
الأسيتيل كولينستيراز (العاطل)
H2O
Aging
C3H7OH
C3H7O-P-OH
PAM
أسيتيل كولينستيراز (تعطل غير عكوس)
C3H7O-P-C3H7
PAM
O-H
أسيتيل كولينستيراز (الفعّال)

الشكل 10.4

التعديل التكافؤي للأسيتيل كولينستيراز بالإيكوثيوفات. يظهر أيضاً عود التفعيل بالبراديليدوكسيم.

$R = (CH_3)_3N^+\text{-}CH_2\text{-}Ch_2\text{-}$

الاستعمالات العلاجية	الدواء	
ليس لها استعمالات	Acetylcholine	
معالجة الاحتباس البولي	Bethanechol	
تقبض حدقي أثناء الجراحة العينية تنقص عند تطبيقها موضعياً من ضغط باطن العين في الزرق مفتوح أو مغلق الزاوية لا سيما عند المرضى الذين يتطور لديهم تحمل نحو البيلوكاربين	Carbachol	ترتبط هذه الأدوية نحو مفضل بالمستقبلات المسكارينية. تفعل بعض الأدوية على نحو مباشر أو لا مباشر على كل من المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية.
ينقص ضغط باطن العين في الزرق مفتوح وضيق الزاوية	Pilocarpine	تعد هذه الأدوية غير مشحونة ثلاثية الأمين يمكنها النفوذ إلى الجملة العصبية المركزية
يزيد حركية الأمعاء والمثانة ينقص ضغط باطن العين في الزرق يعاكس التأثيرات القلبية والعصبية المركزية لمضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات يعاكس تأثيرات الأتروبين العصبية المركزية	Physostigmine	
يقي من نفخ البطن بعد العمليات ومن الاحتباس البولي يعالج الوهن العضلي الوبيل هو درياق للتوبوكورارين	Neostigmine	مدة فعل طويلة (4-2 ساعات)
يستعمل لتشخيص الوهن العضلي الوبيل هو درياق للتوبوكورارين	Edrophonium	مدة فعل قصيرة (20-10 دقيقة)
على الرغم من أن فائدة مثبطات الكولين إستراز هذه معتدلة فإنها تبقى الخط الأول في معالجة داء ألزهايمر. لا يوجد دليل ملائم على أن استخدامها يخفض من كلفة الرعاية الصحية أو يطيل الوقت قبل الاستشفاء. عندما تصبح شدة المرض متوسطة إلى شديدة فيضاف أحياناً الميمانتين إلى المعالجة وهو معاكس N-ميثيل-D-أسبارتات.	Donepezil Galantamine Rivastigmine	داء ألزهايمر
يعالج الزرق المفتوح الزاوية	Echothiophate	مدة فعل طويلة (أسبوع واحد)

الشكل 11.4
ملخص لأفعال بعض المقلدات الكولينية

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.4. يعالج مريض يصاب بنوبة زرق حادة بالبيلوكاربين. السبب الرئيسي لاعتبار البيلوكاربين فعالاً في هذه الحالة هو:

A. قدرته على إنهاء الكولينستيراز.

B. انتقائيته للمستقبلات النيكوتينية.

C. قدرته على تنبيط الإفرازات مثل الدمع واللعاب والتعرق.

D. قدرته على خفض ضغط باطن العين.

E. عدم قدرته على نفوذ إلى الدماغ.

الجواب الصحيح = D يمكن للبيلوكاربين أن يجهض نوبة الزرق الحادة لأنه يقبض الحدقة وبالتالي يخفض ضغط باطن العين. يرتبط بشكل رئيسي بالمستقبلات المسكارينية ويستطيع دخول الدماغ. ولكنه غير فعال في تثبيط الإفرازات

2.4. أصيب جندي بهجوم بعامل عصبي (سام للأعصاب). تجلت الأعراض بشلل العضلات الهيكلية وإفرازات قصبية غزيرة وتقبض حدقي وبطء قلبي واختلاجات. يشير الإنذار إلى التعرض إلى الفوسفات العضوية. ما هي المعالجة الصحيحة؟

A. عدم فعل أي شيء حتى إثبات طبيعة العامل العصبي.

B. إعطاء الأتروبين ومحاولة إثبات طبيعة العامل العصبي.

C. إعطاء الأتروبين والبراليدوكسيم.

D. إعطاء البراليدوكسيم.

الجواب الصحيح = C. تؤثر الفسفات العضوية بالارتباط غير العكوس مع الأستيل كولين ويمكن بذلك أن تسبب نوباً كولينية. إعطاء الأتروبين يحصر القرات المسكارينية ولكنه لن يفعل الإنزيم الذي سيبقى محصوراً لفترة من الزمن. لذلك من الضروري إعطاء البراليدوكسيم حالما أمكن ذلك لتفعيل الإنزيم قبل حدوث التشيخ. إن إعطاء البراليدوكسيم PAM-2 لوحده لن يحمي المريض من تأثيرات الأستيل كولين الناجمة عن تثبيط الكولينستيراز.

3.4. شخص مريض شخص لديه وهن عضلي وبيل، ويتوقع أن تتحسن الوظيفة العصبية العضلية لديه بعد إعطائه المعالجة التالية:

A. Donezepil.

B. Edrophonium.

C. Atropine.

D. Echothiophate.

E. Neostigmine.

الجواب الصحيح = B. يعتبر الايدروفونيوم مثبطاً قصير الفعل للكولين إستيراز حيث يستعمل لتشخيص الوهن العضلي الوبيل. وهو مركب رباعي لا يدخل CNS. إن donezepil و echothiophate و neostgmine هي أيضاً مضادة للكولينستيراز ولكن أفعالها أطول. يستعمل Donezepil في معالجة داء ألزهايمر. يمتلك Echothiophate بعض الفعالية في معالجة الزرق المغلق الذاتية. يستعمل النيوستغمين في معالجة الوهن العضلي الوبيل ولكنه لا يستخدم في تشخيصه. الأتروبين هو معاكس للكولين ولذلك سوف يمتلك تأثيرات معاكسة.

4.4. الدواء المختار لمعالجة نقص الإلعاب المرافق لإشعاع الرأس والعنق هو:

A. Physostrgmine.

B. Scopolamine.

C. Carbacbol.

D. Acetylcholine.

E. Pilocarpine.

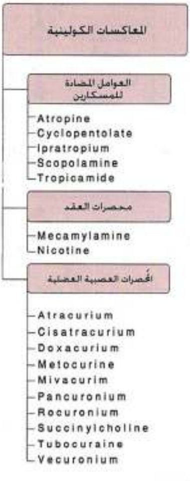
الجواب الصحيح = E. يفيد البيلوكاربين في هذه الحالة. جميع الأدوية الباقية عدا السكوبولامين هي مقلدات كولينية. ولكن قدرتها على تنبيه الإلعاب أقل من البيلوكاربين وتأثيراتها الأخرى هي أكثر إزعاجاً.

5

المعاكسات الكولينية
Cholinergic Antagonists

I. نظرة عامة

ترتبط المعاكسات الكولينية (المسماة أيضاً المحصرات الكولينية، حالّات اللاودية، أو الأدوية المضادة للكولين) مع المستقبلات الكولينية، ولكنها لا تحرض التأثيرات داخل الخلوية المعتادة التي يتوسطها المستقبل. أكثر هذه العوامل فائدة تقوم بحصر المشابك الموسكارينية للأعصاب اللاودية انتقائيا. وبذلك تقطع تأثيرات التعصيب اللاودي، وتترك الأفعال المنبهة للودي دون معاكسة. المجموعة الثانية من هذه الأدوية، والتي تسمى محصرات العقد، تبدي تفضيلا للمستقبلات النيكوتينية في العقد الودية واللاودية، وتعد أقل هذه الأدوية أهمية سريرية. تؤثر العائلة الثالثة في هذه المركبات والتي تسمى العوامل المحصرة للوصل العصبي العضلي على نقل الدفعات الواردة إلى العضلات الهيكلية. يلخص الشكل 5-1 المعاكسات الكولينية المناقشة في هذا الفصل.



المعاكسات الكولينية
العوامل المضادة للمسكارين
Atropine
Cyclopentolate
Ipratropium
Scopolamine
Tropicamide
محصرات العقد
Mecamylamine
Nicotine
المحصرات العصبية العضلية
Atracurium
Cisatracurium
Doxacurium
Metocurine
Mivacurim
Pancuronium
Rocuronium
Succinylcholine
Tubocuraine
Vecuronium

الشكل 1.5
ملخص للمعاكسات الكولينية.

II. العوامل المضادة للمسكارين

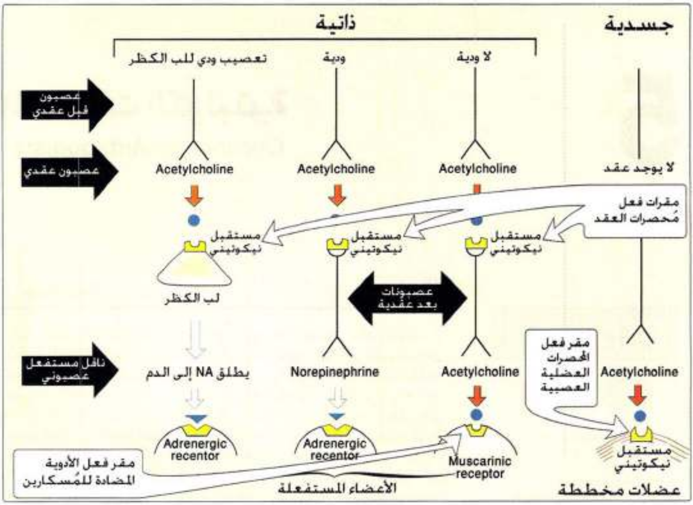
تحصر هذه العوامل (مثل الأتروبين والسكوبولامين) المستقبلات المسكارينية (الشكل 5-2) فتسبب تثبيط جميع الوظائف المسكارينية. أيضا، تحصر هذه الأدوية بعض العصبونات الودية الاستثنائية التي تكون كولينية كتلك التي تعصب الغدد اللعابية والعرقية. وخلافا للمقلدات الكولينية التي تمتلك فائدة محدودة علاجيا، فإن المحصرات الكولينية تعد مفيدة في مختلف الأوضاع السريرية. تمتلك الأدوية المضادة للمسكارين تأثيرات قليلة أو معدومة على الوصل العصبي العضلي أو في العقد الذاتية وذلك لأنها لا تحصر العقد النيكوتينية. [لاحظ أن عددا من الأدوية المضادة للهيستامين ومضادات الاكتئاب تمتلك أيضا فعالية مضادة للمسكارين].

A. الأتروبين Atropine

الأتروبين هو قلواني البلادونا ثلاثي الأمين، يمتلك ألفة عالية نحو المستقبلات المسكارينية حيث يرتبط تنافسيا بها مانعا الأستيل كولين من الارتباط بها (شكل 5-3). يؤثر الأتروبين مركزيا ومحيطيا وتدوم أفعاله حوالي أربع ساعات ما عدا تطبيقه الموضعي في العين حيث يدوم فعله عدة أيام.

1. الأفعال

a. **العين:** يحصر الأتروبين كل النشاط الكوليني في العين، مما ينتج عنه توسع حدقي مستديم (شكل 4-6 ص 46) وعدم التفاعل نحو الضوء وشلل المطابقة

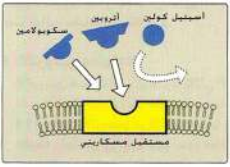

ذاتية
جسدية
تعصيب ودي للب الكظر
ودية
لا ودية
عصبون قبل عقدي
عصبون عقدي
Acetylcholine
Acetylcholine
Acetylcholine
لا يوجد عقد
مقرات فعل مُحصرات العقد
مستقبل نيكوتيني
مستقبل نيكوتيني
مستقبل نيكوتيني
لب الكظر
عصبونات بعد عقدية
ناقل مستفعل عصبوني
يطلق NA إلى الدم
Norepinephrine
Acetylcholine
مقر فعل المحصرات العضلية العصبية
Acetylcholine
Adrenergic recentor
Adrenergic recentor
Muscarinic receptor
مستقبل نيكوتيني
مقر فعل الأدوية المضادة للمُسكارين
الأعضاء المستفعلة
عضلات مخططة

الشكل 2.5
مواضع أفعال المعاكسات الكولينية

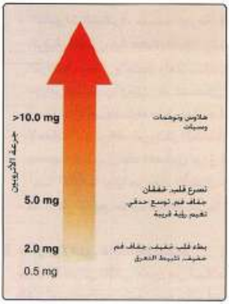
(عـدم القـدرة على التركيـز للرؤية القريبـة). عند المرضـى المصابين بالزرق الضيق الزاوية قد يرتفع ضغط باطنِ العين على نحو خطير. عند إحداث توسع الحدقة في فحص العين تفضل عموماً العوامل القصيرة الأمد مثل التروبيكاميد Tropicamide المضاد للمسكارين، أو دواء مقلد لألفا الأدرينية مثل الفينيل إيفرين Phenylephrine.

b. **السبيل المعدي المعوي**: يمكن أن يسـتعمل الأتروبين كمضاد للتشـنج حيث ينقص من فعالية السـبيل المعدي المعوي. يعد الأتروبين والسـكوبولامين (اللذين نوقشا أدنـاه) مـن أقـوى الأدوية المتوفـرة التي تحدث هـذا التأثير. علـى الرغم من إنقـاص حركيـة المعدة فإن إنتاج حمض كلور الماء لا يتأثر بشـكل هام، لذلك لا تعد هذه الأدوية فعالة في شفاء القرحة الهضمية. [لاحظ: الـ Pirenzepine (ص 47) المعاكس المسـكاريني M1، ينقص إفراز الحمض المعدي بجرعات لا تعاكس فعل الأجهزة الأخرى].

c. **الجهاز البولي**: يستخدم الأتروبين لإنقاص حالات فرط الحركية في المثانة البولية. ولا يزال يسـتعمل أحياناً في سلسـل البول عند الأطفال، ولكن قد تكون مقلدات ألفا الأدرينية ذات التأثيرات الجانبية الأقل أكثر فعالية.


أسيتيل كولين
أتروبين
سكوبولامين
مستقبل مسكاريني

الشكل 3.5
منافسة الأتروبين والسكوبولامين مع الأستيل كولين على المستقبل المسكاريني


>10.0 mg
5.0 mg
2.0 mg
0.5 mg
جرعة الأتروبين
هلاوس وتوهمات وسبات
تسرع قلب، خفقان جفاف فم، توسع حدقي تغيم رؤية قريبة
بطء قلب خفيف، جفاف فم خفيف، تثبيط التعرق

الشكل 4.5
تأثيرات الأتروبين المعتمد على الجرعة

d. **الجهاز القلبي الوعائي:** يسبب الأتروبين تأثيرات مختلفة في الجهاز القلبي الوعائي حسب الجرعة (الشكل 5-4). بالجرعة المنخفضة يكون التأثير المسيطر بطء القلب. كان يعتقد أن ذلك ناتج عن تفعيل مركزي للمبهم الصادر، ولكنه المعطيات الحديثة تشير إلى أن هذا ناتج عن حصار مستقبلات M1 في العصبونات قبل المشبكية، مما يسمح بازدياد إطلاق الأستيل كولين. يحصر الأتروبين بجرعاته العالية مستقبلات M2 في العقدة الجيبية الأذينية ويزيد من سرعة القلب على نحو معتدل، ويتطلب ذلك واحد ملغ من الأتروبين وهي أعلى من الجرعة الاعتيادية. لا يتأثر ضغط الدم، ولكن المستويات السمية للأتروبين سوف توسع الأوعية الجلدية.

e. **الإفرازات:** يحصر الأتروبين الغدد اللعابية مسبباً جفاف الأغشية المخاطية للفم (Xerostomia). الغدد اللعابية حساسة كثيراً للأتروبين. الغدد الدمعية والعرقية تتأثر أيضاً. [لاحظ: تثبيط الإفرازات الغدية العرقية قد يسبب ارتفاع حرارة الجسم].

2. الاستعمالات العلاجية

a. **استعمالات عينية:** للأتروبين تأثيرات موضعية موسعة للحدقة وشالة للمطابقة مما يسمح بقياس الأخطاء الانكسارية دون التأثير على سعة المطابقة. [لاحظ أنه لأجل إحداث التوسع الحدقي يفضل استعمال Phenylephrine أو أدوية ألفا أدرينية مشابهة إذا كان شلل المطابقة غير مطلوب. أيضاً، تنقص القدرة على المطابقة عند الأشخاص بعد عمر الأربعين عاماً، وتكون الأدوية غير ضرورية من الأجل الانكسار الدقيق]. لقد حلت مضادات المسكارين قصيرة الأمد (سيكلوبنتولات وتروبياميد) محل الأتروبين لكونه يسبب توسع حدقة مديد (7-14 يوماً مقابل 6-24 ساعة للأدوية الأخرى). قد يحرض الأتروبين نوبة ألم عيني حاد عند الأفراد المصابين بالزرق ضيق الزاوية بسبب الارتفاع المفاجئ في ضغط العين.

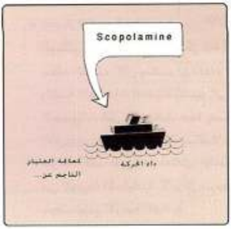
b. **عامل مضاد للتشنج:** يستعمل الأتروبين كمضاد تشنج لإرخاء السبيل الهضمي والمثانة.

c. **درياق للمقلدات الكولينية:** يستعمل الأتروبين لمعالجة الجرعات المفرطة من المبيدات الحشرية المثبطة للكولين إستيراز وبعض أنماط التسمم بفطر المشروم (بعض أنواعه تحتوي مواد كولينية تحصر الكولين إستيراز). قد تتطلب معاكسة السموم إعطاء جرعات كبيرة من المعاكس لفترة طويلة من الزمن. تعد قدرة الأتروبين على النفاذ إلى CNS ذات أهمية خاصة. كما يحصر الأتروبين التأثيرات المفرطة للأستيل كولين الناتجة من مثبطات الكولينستيراز مثل الفيزوستغمين Physostigmine.

d. **كعامل مضاد للإفراز:** يستعمل الأتروبين أحياناً كعامل مضاد للإفراز لحصر إفرازات السبيل التنفسي العلوي والسفلي قبل الجراحة.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص الأتروبين بسهولة ويستقلب بشكل جزئي في الكبد، ويطرح بشكل أساسي في البول، ويمتلك عمراً نصفياً حوالي أربع ساعات.

4. **التأثيرات الضائرة:** حسب الجرعة، قد يسبب الأتروبين جفافاً فموياً، تغيماً في الرؤية، عيوناً رملية (Sandy Eyes)، وتسرعاً في القلب، وإمساكاً. تأثيراته العصبية المركزية : تململ وتخليط وإهلاسات وتوهمات (قد تتطور إلى الاكتئاب)، وهط دوراني وتنفسي، وموت. قد تستعمل الجرعات المنخفضة من مثبطات الكولين إستراز كالفيزوستيغمين في معالجة التسمم بالأتروبين. يعتبر استعمال الأتوبين لإحداث التوسع الحدقي وشلل المطابقة عند كبار السن خطيراً جداً لأنه قد يتفاقم بحدوث نوبة زرق عند المصابين بزرق كامن. قد يحرض الأتروبين عند كبار السن أيضاً احتباساً بولياً مزعجاً. الأطفال حساسون لتأثيرات الأتروبين، وبشكل خاص قد ترتفع لديهم حرارة الجسم سريعاً بسببه وهو أمر خطير في الطفولة.



الشكل 5.5
السكوبلامين عامل فعّال كمضاد لداء الحركة

B. سكوبولامين Scopolamine

هو أيضاً قلواني ثلاثي الأمين من البيلادونا، يشبه الأتروبين في تأثيراته المحيطية، ولكن السكوبولامين يتميز عنه بتأثيرات أكبر على الجملة العصبية المركزية (تظهر عند الجرعات العلاجية، خلافاً للأتروبين) وطول فترة تأثيره، وله أيضاً أفعال خاصة.

1. **أفعاله:** يعد السكوبولامين من الأدوية المتوافرة الأكثر فعالية لعلاج داء الحركة (الشكل 5-5). له أيضاً تأثير غير عادي في حصار الذاكرة قصير الأمد. كما يسبب التركين خلافاً للأتروبين، ولكن جرعاته العالية تسبب الاستثارة. يمكن أن يسبب الحبور euphoria، وهو عرضة للاعتياد.

2. **استعمالاته العلاجية:** على الرغم من تشابهه مع الأتروبين، فإن استعماله العلاجي ينحصر في الوقاية من داء الحركة (يعد هنا فعالاً بشكل خاص) والحصر قصير الأمد للذاكرة. [لاحظ: كما في جميع أدوية داء الحركة، يفيد السكوبولامين في الوقاية أكثر مما يفيد في معالجة الحالة عند حدوثها. إن فعله المحدث للنساوة يجعله دواء مساعداً في التخدير].

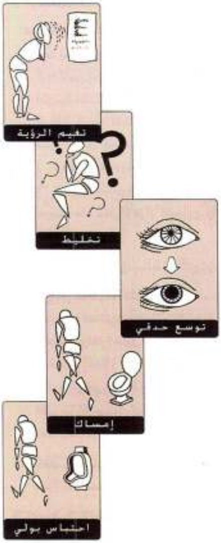
3. **الحرائك الدوائية والتأثيرات الضائرة:** تشبه تلك المشاهدة في الأتروبين.

C. إيبراتروبيوم Ipratropium

مشتق رباعي من الأتروبين، يستعمل إنشاقاً في معالجة الربو عند غير القادرين على تناول المقلدات الأدرينية، وفي التدبير العلاجي للداء الرئوي المسد المزمن COPD. ولكونه إيجابي الشحنة فهو لا يدخل للدوران الجهازي أو الجملة العصبية المركزية. يلخص الشكلان 5-6 و 5-7 الميزات الهامة للمعاكسات المسكارينية.

D. تروبيكاميد Tropicamide وسايكلوبنتولات Cyclopentolate

يستعمل كل منهما كمحلول عيني لمعالجة حالات مماثلة لاستطبابات الأتروبين (توسيع الحدقة وشلل المطابقة). مدة التأثير أقصر مما للأتروبين: التروبيكاميد يسبب توسع حدقة يدوم 6 ساعات، أما في السايكلوبنتولات فـ 24 ساعة.



الشكل 6.5
التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة بالمعاكسات الكولينية

III. محصرات العقد
Ganglionic Blockers

تعمل محصرات العقد بشكل نوعي على المستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية الودية واللاودية. بعضها يحصر أيضاً القنوات الشاردية للعقد الذاتية. ولا تبدي هذه الأدوية انتقائية تجاه كون العقد ودية أو لاودية، كما أنها غير فعالة كمعاكسات عصبية عضلية. لذلك فإنها تحصر كامل نتاج الجملة العصبية الذاتية عند المستقبلات النيكوتينية. باستثناء النيكوتين، فالأدوية الأخرى المذكورة في هذه المجموعة هي معاكسات غير مستقطبة. وتكون الاستجابة معقدة ولا يمكن التنبأ بها، مما يجعل إنجاز أفعال انتقائية مستحيلاً، ولذلك نادراً ما يستعمل الحصار العقدي علاجياً، وإنما يستعمل غالباً في الفارماكولوجيا التجريبية.

الاستعمالات العلاجية	الدواء	
إحداث توسع حدقة وشلل مطابقة قبل الانكسار	Cyclopentolate Tropicamide Atropine *	مُحصرات مسكارينية
تعالج الاضطرابات التشنجية في السبيل الهضمي والسبيل البولي السفلي معالجة التسمم بالفوسفات العضوي يثبط الإفرازات التنفسية قبل الجراحة	Atropine *	
في التوليد: مع المورفين يسبب نساوة وتركين الوقاية من حدوث داء الحركة	Scopolamine	
معالجة الربو	Ipratropium	
ليس له استعمالات	Nicotine	مُحصرات عقدية
معالجة فرط ضغط الدم المعتدل والوخيم	Mecamylamine	

الشكل 7.5

ملخص للمعاكسات الكولينية يمنع استعمالها في الزرق ضيق الزاوية

A. النيكوتين Nicotine

النيكوتين يدخل في تركيب السجائر، وهو سام وله الكثير من الأفعال غير المرغوبة، ومؤذ للصحة وليس له فائدة علاجية (لاحظ: النيكوتين متوفر على شكل رقعات تطبق على الجلد، وعلكات، وبأشكال أخرى. يمتص الدواء من الرقعات ويعد فعالاً عند الأشخاص الراغبين بالتوقف عن التدخين بإنقاص التوق نحو النيكوتين.) ووفقاً للجرعة المعطاة، يسبب النيكوتين زوال استقطاب في العقد الذاتية يؤدي في البداية إلى التنبيه ولاحقاً إلى شلل جميع العقد. تأثيراته المنبهة معقدة لأنها تشمل العقد الودية واللاودية، وتتضمن ارتفاع ضغط الدم وزيادة سرعة القلب (نتيجة إطلاق الناقل من النهايات الأدرينية ولب الكظر) وزيادة الحركات الحوية والإفرازات. تسبب جرعاته العالية هبوط ضغط الدم بسبب حصار العقد، وتوقفاً في نشاط كل من السبيل الهضمي وعضلية المثاني. (راجع ص 116 لمزيد من النقاش حول النيكوتين.)

B. ميكاميلامين Mecamylamine

يسبب حصاراً نيكوتينياً تنافسياً في العقد الذاتية. مدة تأثيرة حوالي عشر ساعات بعد جرعة مفردة. يعد قبطه بعد امتصاصه الهضمي جيداً على عكس التريمثافان. ويستعمل بشكل رئيسي مثل التريمثافان لتخفيض ضغط الدم في الحالات الإسعافية.

IV. الأدوية المحصرة العصبية العضلية

تحصر هذه الأدوية النقل الكوليني بين نهايات الأعصاب المحركة والمستقبلات النيكوتينية في اللوحة الانتهائية العصبية للعضلات الهيكلية (الشكل 5-2). تعد هذه المحصرات العصبية العضلية هي مضاهئات Analogs بنيوية للأستيل كولين، وتعاكس أيضاً (كنمط غير مزيل للاستقطاب) أو تقلد (كنمط مزيل للاستقطاب) على مستوى مستقبلات اللوحة الانتهائية للموصل العصبي العضلي. تفيد المحصرات العصبية العضلية أثناء

الجراحة حيث تسبب ارتخاء عضلياً تاماً دون الحاجة لاستخدام جرعات عالية من المخدر لتحقيق الارتخاء ذاته. كما تستعمل لتسهيل التنبيب أيضاً. ثمة مجموعة أخرى من المرخيات العضلية: المرخيات المركزية، وتستعمل للسيطرة على توتر العضلات التشنجي. وتتضمن هذه الأدوية Diazepam الذي يرتبط مع مستقبلات (GABA) حمض غاما أمينوبوتريك، Dantrolene الذي يؤثر مباشرة في العضلات من خلال تدخله في تحرير الكالسيوم من الشبكية الهيولية العضلية، و Baclofen الذي يحتمل أنه يؤثر على مستقبلات GABA في الجملة العصبية المركزية.

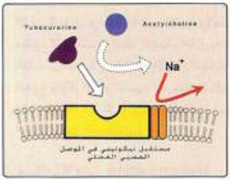
A. المحصرات (التنافسية) المزيلة للاستقطاب

كان الكورار Curare الدواء الأول المكتشف القادر على حصر الوصل العصبي العضلي، حيث استعمله الصيادون في الأمازون في أمريكا الجنوبية لشل طرائدهم. تمت تنقية التوبوكورارين Tubocurarine وأدخل في الممارسة السريرية في أوائل الأربعينات، ومع أنه الدواء النموذجي في هذا الصنف فقد تم استبداله بأدوية أخرى نظراً لتأثيراته الجانبية (الفصل 5-10). إن العوامل المحصرة العصبية العضلية قد زادت على كثيراً من سلامة التخدير لكونها أنقصت من كمية المخدر المطلوب لإحداث الارتخاء العضلي، فأصبح المرضى يستعيدون وعيهم ونشاطهم بسرعة وبشكل كامل بعد الجراحة. لاحظ أن جرعات أعلى من التخدير قد تسبب شللاً تنفسياً وتثبيطاً قلبياً مما يزيد من فترة الإنعاش بعد الجراحة.

1. آلية الفعل

a. **بالجرعات المنخفضة**: ترتبط الأدوية المحصرة العصبية العضلية غير المزيلة للاستقطاب مع المستقبل النيكوتيني وتمنع من ارتباطه مع الأستيل كولين (شكل 5-8). بالتالي تمنع هذه الأدوية زوال استقطاب أغشية الخلايا العضلية وتثبط التقلص العضلي. تسمى هذه الأدوية المحصرات التنافسية لأنها تنافس الأستيل كولين على المستقبل بدون تنبيه المستقبل. يمكن التغلب على هذا الفعل بزيادة تركيز الأستيل كولين في الفجوة المشبكية—مثلاً بإعطاء مثبطات الكولينستيراز مثل Neostigmine، Pyridostrgmne و Edrophonium. يستخدم أطباء التخدير غالباً هذه الإستراتيجية لتقصير فترة الحصار العصبي العضلي.

b. **بالجرعات العالية**: تستطيع المحصرات غير المزيلة للاستقطاب أن تحصر القنوات الشاردية في اللوحة الانتهائية، مما يؤدي إلى المزيد من الضعف في النقل العصبي العضلي وإلى تناقص قدرة مثبطات الكولينستيراز على معاكسة أفعال المرخيات العضلية غير المزيلة للاستقطاب.



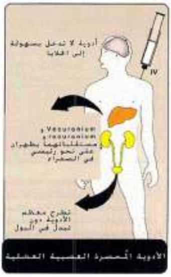
الشكل 8.5
آلية الفعل التنافسي للأدوية المحصرة العصبية العضلية

2. **الأفعال**: ليست جميع العضلات حساسة للحصار بالمحصرات التنافسية. تصاب أولاً العضلات سريعة التقلص للوجه والعينين بالشلل، تليها الأصابع، ثم عضلات الأطراف والعنق والجذع، ثم العضلات الوربية، وأخيراً الحجاب الحاجز. قد تسبب هذه العوامل (كالتوبوكورارين، الميفاكوريوم والأتراكوريوم) التي تطلق الهيستامين انخفاضاً في ضغط الدم، تبيغاً flushing وتقبضاً قصبياً.

3. **الاستعمالات العلاجية**: تستعمل أدوية إضافية في التخدير خلال الجراحة لإرخاء العضلات الهيكلية، ولتسهيل التنبيب، وخلال الجراحات العظمية.

4. **الحرائك الدوائية**: جميع عوامل الإحصار العصبي العضلي تحقن وريدياً لأن قبطها من الامتصاص الهضمي صغير. وهي تملك مجموعتي أمين رباعيتين أو أكثر في بنيتها الحلقية الضخمة تجعلانها غير فعالة فموياً. كما أنها صعبة

النفاذ خلال الأغشية ولا تدخل إلى الخلايا أو إلى الحاجز الدموي الدماغي. وكثير منها لا يستقلب، وينتهي فعلها بإعادة توزعها (شكل 5-9). مثلا يطرح Doxacurium و Tubocurarine, Pancuronium, Mivacurium, Metocurine في البول دون تبدل. يتدرك Atracurium تلقائياً في البلازما من خلال الحلمهة بالإستر. [لاحظ: استبدل Atracurium بمصاوغه Isomer وهو Cisatracurium. يطلق الأتراكوريوم الهيستامين ويستقلب إلى Laudanosine الذي قد يثير الاختلاجات، بينما يمتلك Cisatracurium الحرائك الدوائية نفسها ولكنه أقل إحداثاً لهذه التأثيرات]. يتم في الكبد نزع الأسيل من الأدوية الأمينوستيرويدية (Rocuronium و Vecuronium). لذلك قد تتأخر تصفيتها عند المصابين بمرض كبدي. تطرح هذه الأدوية أيضاً دون تبدل بالصفراء. يعتمد اختيار أحد هذه الأدوية على السرعة المطلوبة للارتخاء العضلي ومدته. يظهر الشكل 5-10 بدء الفعل ومدة الفعل إضافة لميزات الأدوية المحصرة العصبية العضلية.


أدوية لا تدخل بسهولة إلى الخلايا
IV
Vecuronium و rocuronium ومستقلباتهما يطرحان على نحو رئيسي في الصفراء
تطرح معظم الأدوية دون تبدل في البول
الأدوية المحصرة العصبية العضلية

الشكل 5.9
الحرائك الدوائية للأدوية المحصرة العصبية العضلية

5. **التأثيرات الضائرة:** بشكل عام، هذه الأدوية آمنة مع القليل من التأثيرت غير المرغوبة. يظهر الشكل 5-10 التأثيرات الضائرة لبعض المحصرات العصبية العضلية.

6. التداخلات الدوائية

a. **مثبطات الكولينستيراز:** تستطيع الأدوية مثل النيوستغمين والفيزوستغمين والبيريدوستغمين والإيدروفونيوم التغلب على فعل المحصرات العصبية العضلية غير المزيلة للاستقطاب ولكن مع ازدياد الجرعة يمكن لمثبطات الكولين إستيراز أن تسبب حصاراً منزوع الاستقطاب نتيجة ارتفاع تراكيز الأستيل كولين في أغشية اللوحة المحركة. إذا دخل المحصر العصبي العضلي إلى القناة الشاردية فلن تكون مثبطات الكولين إستيراز فعالة في التغلب على الحصار.

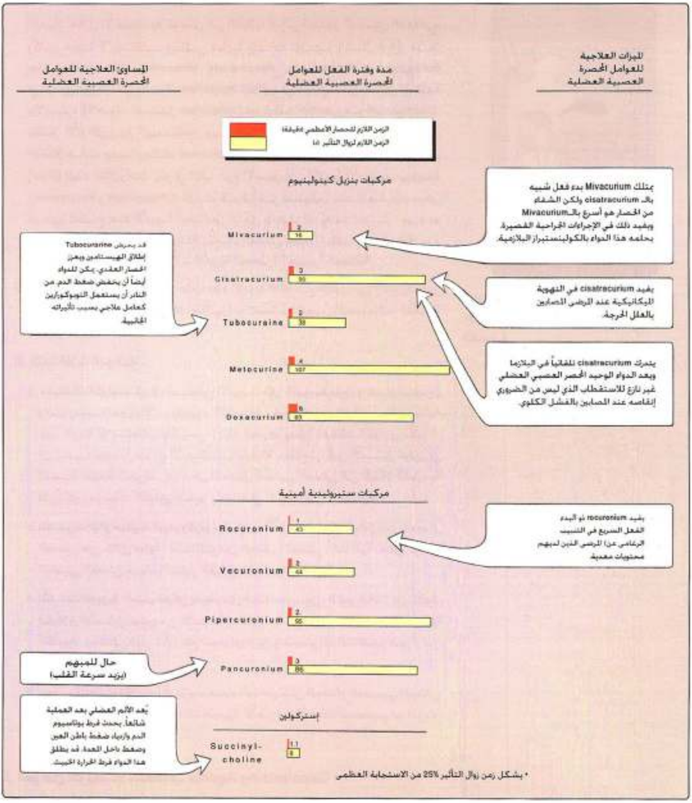
b. **المخدرات الهالوجينية الهيدروكربونية:** تعزز الأدوية مثل الهالوثان من الحصار العصبي من خلال فعلها المثبت للموصل العصبي العضلي. كما أنها تجعل الوصل العصبي العضلي حساساً لتأثير العوامل المحصرة.

c. **المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية:** مثل الجنتامايسين والتوبرامايسين، تثبط إطلاق الأستيل كولين من الأعصاب الكولينية من خلال منافستها للأيونات الكلسية. وبالتالي فهي تتآزر مع التوبوكورارين والمحصرات التنافسية فتعزز من الحصار.

d. **محصرات قناة الكالسيوم:** تزيد هذه العوامل من الحصار العصبي العضلي للتوبوكورارين والمحصرات التنافسية الأخرى بالإضافة للمحصرات المزيلة للاستقطاب.

B. العوامل المزيلة للاستقطاب Depolarizing Agents

1. **آلية الفعل:** يرتبط السكسونيل كولين Succinylcholine، المحصر للوصل العصبي العضلي المزيل للاستقطاب، مع المستقبل النيكوتيني ويعمل مثل الأستيل كولين على نزع استقطاب الموصل العصبي العضلي (شكل 5-11). ولكن خلافاً للأستيل كولين الذي يتخرب على نحو آني بواسطة الكولين إستيراز، فإن العوامل المزيلة للاستقطاب تبقى بتراكيزها العالية في الفلح المشبكية ملتصقة مع المستقبل لفترة طويلة نسبياً مسببة بذلك تنبيهاً مستمراً له. [لاحظ: فترة فعل السكسونيل كولين



يمتلك Mivacurium بدء فعل شبيه بالـ cisatracurium ولكن الشفاء من الحصار هو أسرع بالـMivacurium ويفيد ذلك في الإجراءات الجراحية القصيرة. يحلمه هذا الدواء بالكولينستيراز البلازمية.

يفيد cisatracurium في التهوية الميكانيكية عند المرضى المصابين بالعلل الحرجة.

يتحرك cisatracurium تلقائياً في البلازما ويعد الدواء الوحيد المحصر العصبي العضلي غير تازع للاستقطاب الذي ليس من الضروري إنقاصه عند المصابين بالفشل الكلوي.

قد يحرض Tubocurarine إطلاق الهيستامين ويعزز الحصار العقدي. يمكن للدواء أيضاً أن يخفض ضغط الدم. من النادر أن يستعمل التوبوكورارين كعامل علاجي بسبب تأثيراته الجانبية.

يفيد rocuronium ذو البدء الفعل السريع في التنبيب الرغامي عن المرضى الذين لديهم محتويات معدية

حال للمبهم (يزيد سرعة القلب)

يعد الألم العضلي بعد العملية شائعاً. يحدث فرط بوتاسيوم الدم وازدياد ضغط باطن العين وضغط داخل المعدة. قد يطلق هذا الدواء فرط الحرارة الخبيث.

* يشكل زمن زوال التأثير 25% من الاستجابة العظمى

الشكل 10.5
بدء الفعل ومدة الفعل للأدوية المحصرة العصبية العضلية (العمود المركزي)، مع ملخص عن الاعتبارات العلاجية

تعتمد على انتشاره من اللوحة الانتهائية المحركة والحلمهة بإنزيمات الكولين إستيراز البلازمية]. يسبب العامل المزيل للاستقطاب أولاً فتح قناة الصوديوم المتعلقة بالمستقبلات النيكوتينية الذي ينجم عنه زوال استقطاب المستقبل (الطور الأول I) يقود ذلك إلى تحزم عابر في العضلات (تحزمات عضلية Fasciculatcons). إن استمرار ارتباط العامل المزيل للاستقطاب يمنع المستقبل من نقل أي دفعات أخرى. ومع الزمن يسمح نزع الاستقطاب المستمر لعود الاستقطاب التدريجي حيث تغلق قناة الصوديوم أو تحصر. يسبب ذلك مقاومة لزوال الاستقطاب (الطور الثاني II) وشللاً رخواً.

2. **الأفعال:** قد يكون تعاقب الشلل مختلفاً قليلاً، ولكن كما في المحصرات التنافسية، تصاب العضلات التنفسية بالشلل آخراً. يسبب السكسونيل كولين في البداية تحزمات عضلية قصيرة الأمد، يتبعها شلل خلال بضع دقائق. لا يسبب الدواء حصاراً للعقد إلا بالجرعات العالية، ولكنه يمتلك فعلاً ضعيفاً كمطلق للهيستامين. إن مدة فعل السكسونيل كولين قصيرة جداً لأنه يتحلل بسرعة بإنزيمات الكولينستيراز البلازمية. ولكن السكسونيل الذي يصل إلى الوصل العصبي العضلي لا يستقلب بواسطة الأسيتيل كولين إستراز مما يسمح له بالارتباط بالمستقبلات النيكوتينية، وإعادة التوزع إلى البلازما ضرورية للاستقلاب (الفائدة العلاجية تستمر بعض دقائق فقط). [لاحظ أنه عندما تكون التغيرات الوراثية في مستويات الكولينستيراز منخفضة أو غائبة فإن ذلك يؤدي إلى الشلل العصبي العضلي].

3. **الاستعمالات العلاجية:** بسبب سرعة تأثيره وقصر فترته يفيد السكسونيل كولين في التنبيب السريع أثناء الحث على التخدير Induction. [الفعل السريع مطلوب من أجل تجنب استنشاق محتويات المعدة أثناء التنبيب]. يستخدم أيضاً أثناء المعالجة بصدمة التخليج الكهربي.

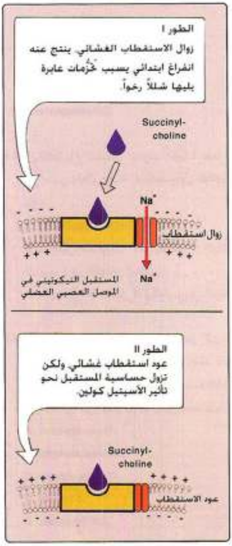
4. **الحرائك الدوائية:** يحقن السكسونيل كولين وريدياً، وينتج تأثيره القصير (عدة دقائق) من عود توزعه وحلمهته بإنزيمات الكولين إستيراز البلازمية، ولذلك يعطي عادة بالتسريب المستمر.

5. التأثيرات الضائرة

a. **فرط الحرارة:** عندما يستعمل الهالوثان (ص 32) كمخدر، فإن إعطاء السكسونيل كولين يسبب أحياناً فرط حرارة خبيث (صمل عضلي مع فرط سخونة Hyperpyrexia) عند المستعدين وراثياً (شكل 5-10). يعالج ذلك بتبريد المريض بسرعة وإعطاء Dantrolene الذي يحصر إطلاق أيونات الكالسيوم Ca^{2+} من الشبكة الهيولية العضلية فينقص بذلك من إنتاج الحرارة والتوتر العضلي.

b. **انقطاع النفس:** إن إعطاء السكسونيل كولين للمرضى المصابين بعوز وراثي في إنزيمات كولين إستيراز أو لديهم شكل لا نموذجي من الإنزيم قد يصابون بانقطاع نفس مديد ناجم عن شلل الحجاب.

c. **فرط بوتاسيوم الدم:** يزيد السكسونيل كولين من تحرر البوتاسيوم من المخازن الخلوية، وقد يكون هذا خطيراً بشكل خاص لدى مرضى الحروق أو الأذيات النسيجية الكبيرة حيث يخرج البوتاسيوم بسرعة من الخلايا.


الطور I
زوال الاستقطاب الغشائي ينتج عنه انفراغ ابتدائي بسبب تحزمات عابرة يليها شللاً رخواً.
Succinyl-choline
Na^+
زوال استقطاب
Na^+
المستقبل النيكوتيني في الوصل العصبي العضلي
الطور II
عود استقطاب غشائي ولكن تزول حساسية المستقبل نحو تأثير الأسيتيل كولين.
Succinyl-choline
عود الاستقطاب

الشكل 11.5
آلية فعل الأدوية المحصرة العصبية العضلية المزيلة للاستقطاب

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.5. مريض عمره 75 عاماً مدخن سـابق وشـخص له أنه مصاب بداء رئوي مسـد مزمن ويعاني من تشنج قصبي أحياناً. أي من التالي قد يكون علاجاً فعالاً له؟

A. ارذاذ االيبراتروبيوم.
B. رقعات السكوبولامين.
C. ميكاميلامين.
D. الأكسيجين.

الجواب الصحيح = A. هو الدواء المختار خاصة عند مريض لا يستطيع تحمل القلـد الأدريني الذي يوسـع القصبات. التأثير الرئيسـي للسـكوبولامين أتروبينـي، وهو الأكثـر الفعالية في علاج داء الحركـة. يعتبر الميكاميلامين حاصر عقدي وغير ملائم لهذه الحالة قد يحسن الأكسـجين تبادل الغازات ولكنه لا يوسع العضلات القصبية.

2.5 أي مـن التالي قـد يؤرث نوبة زرق مفتـوح الزاوية إذا تم تقطيره داخل العين؟

A. Physostigmine.
B. Atropine.
C. Pilcarpine.
D. Echothiophate.

الجواب = B قد يسـبب التأثير الموسع للحدقة للأتروبين تضيق قناة شليم SCHLEMM مؤدياً إلـى ازديـاد ضغط باطـن العين. العوامل الأخرى تسـبب تقبض الحدقة.

3.5 إن انقطـاع النفـس المديـد أحياناً عند المرضـى الخاضعين لعمل جراحـي يعطى فيـه السكسـونيل كولين لإرخـاء العضلات ينجم عن:

A. ونى التبول Atony.
B. تناقص مستويات الكولينستيراز البلازمية.
C. طفرة في الكولين إستيراز.
D. طفرة في المستقبل النيكوتيني في الموصل العصبي العضلي.

الجـواب B. إن هـؤلاء المرضـى مصابـون بعـوز وراثـي اجينـي) فـي إنـزيم الكولينستيراز غير النوعي الضرورة لإنهاء فعل السكسونيل كولين

4.5 مريض عمره خمسون عاماً أحضر إلى غرفة الإسعاف. كان لديه تخليط ذهني وهـو في المزرعة. ومنذ ذلك أصيب بفقدان الوعي. كانـت سـرعة قلبه 45 وضغط دمـه 40/80 ملم زئبـق كان متعرقاً بغزارة أي من العلاجات يعتبر مستطباً له؟

A. Phyrostigimine.
B. Norepinephrine.
C. Trimethaphane.
D. Atropine.
E. iumlEdrophon.

الجواب = D. المريض مصاب بعلامات تنبيه كولين. وبما أنه مزارع فمن المحتمل أن متسـمماً بمبيد حشـري. لذلك يسـتطب إعطاء الأتروبين إما وريدياً أو عضلياً لمعاكس الأعراض الموسـكارينية. الفيزوسـتغمين والايدروفونيوم مثبطان للكولين إستيراز وسيفاقمان المشكلة. لا يفيد النورأبنيفرين في معاكسة التنبيه الكوليني. ترمتافان حاصر عقدي يسيء للحالة أيضاً.

6

المقلدات الأدرينية
Adrenergic Agonists

I. نظرة عامة

تؤثر الأدوية الأدرينية على المستقبلات التي يتم تنبيهها بالنورإيبيفزين أو الإيبينفرين. تؤثر بعض هذه الأدوية مباشـرة على المستقبل الأدريني بتفعيله، وتوصف بأنها محاكية للودي. تحصر بعض الأدوية الأخرى التي يناقشها الفصل السابع فعل النواقل العصبية علـى المسـتقبلات (حالّات الـودي)، بينما لا تـزال الأدوية الأخرى تؤثـر على الوظيفة الأدرينية من خلال إيقاف إطلاق النورإيبينفرين من العصبونات الأدرينية. يصف هذا الفصل العوامل المباشرة وغير المباشرة التي تنبه المستقبل الأدريني (شكل 6-1).

II. العصبون الأدريني Adrenergic Neuron

تطلـق العصبونـات الأدرينيـة النورإيبينفريـن كناقـل عصـبي أساسـي. تتواجـد هذه العصبونـات في الجملـة العصبية المركزية والجملة العصبيـة الودية، حيث تعمل كروابط بين العقد والأعضاء المسـتقعلة. إن العصبونات الأدرينية والمستقبلات المتوضعة إما قبل المشبك على العصبون أو ما بعد المشبك على العضو المستقعل، هي مواضع تأثير الأدوية الأدرينية (شكل 6-2).

A. النقل العصبي في العصبونات الأدرينية

النقـل العصبوني في العصبونات الأدرينية يشـبه على نحو وثيق ما وصف مسـبقاً في العصبونـات الكولينيـة (ص 43)، فيما عـدا أن النورإيبينيفرين هـو الناقل العصبي هنـا بدلاً من الأسـيتيل كولين. يحدث النقل العصبوني عند تضخمات عديدة تشـبه السـبحة وتدعـى الدوالـي Varicosities. تتضمـن العملية خمس خطـوات: التركيب، الخزن، الإطلاق، وارتباط النورإيبنفرين بالمسـتقبل، يتبع ذلك التخلص من الناقل العصبي من الفجوة الشبكية (شكل 6-3).

1. **تركيـب النورأيبينفريـن:** يتـم نقل التيروزين بوسـاطة حامل مرتبط بشـاردة الصوديـوم Na^+ إلى هيـولى المحـور Axoplasm للعصبـون الأدريـني، حيـث تتـم هدركسلته إلى الدوبا DOPA (داي هيدروكسي فينل آلانين) بتوسط إنزيم تيروزين هيدروكسـيلاز. هذه هي الخطوة المحددة للسـرعة من تشـكل النورإيبينفرين. ثم يتم نزع الكربوكسـيل من الدوبا بإنزيم دوبا ديكربوكسـيلاز ليتشكل الدوبامين في هيولى العصبون قبل المشبك.

المقلدات الأدرينالية

- **مباشرة الفعل**
  - *Albuterol*
  - *Clonidine*
  - *Dobutamine**
  - *Dopamine**
  - *Epinephrine**
  - *Formoterol*
  - *Isoproterenol**
  - *Metaproterenol*
  - *Methoxamine*
  - *Norepinephrine**
  - *Phenylephrine*
  - *Piruterol*
  - *Salmeterol*
  - *Terbutaline*
- **غير مباشرة الفعل**
  - *Amphetamine*
  - *Cocaine*
  - *Tyramine*
- **فعل مختلط (مباشرة وغير مباشرة)**
  - *Ephedrine*
  - *Pseudoephrine*

الشكل 1.6
يلخص المقلدات الأدرينية
العوامل المعلمة بنجمة* هي كاتيكولامينات

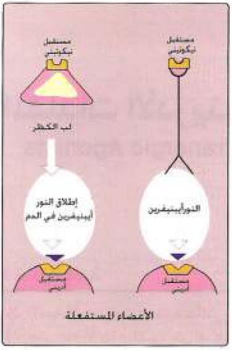
2. **خــزن النورابيبنفريــن في الحويصــلات:** يُنقـل الدوبامــين إلى الحويصــلات المشـبكية بوسـاطة جملة ناقلة للأمين تعمل أيضاً أيضاً على قبط النورأبيبنفرين المتشـكل مسـبقاً. يتم حصر جملة النقل هـذه بالريزربـين Reserpine (ص 89). يتعرض الدوبامين للهدركسـلة فيشكل النورابيبنفرين بوساطة إنزيم دوبامين بيتا هيدروكسيلاز. [لاحظ أن الحويصلات المشبكية تحتوي الدوبامين أو النورابيبنفرين إضافة إلى الأدرينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) وبيتا هيدروكسيلاز ونواقل مساعدة أخـرى]. تضاف زمرة ميثيل إلى النورابيبنفرين في لب الكظر فينتج الإيبينفرين، وكلاهما يختزن في الخلايا الأليفة للكروم Chromaffin. يطلق لب الكظر عند تنبيهه حوالي 80% أبيبنفرين و 20% نورأبيبنفرين إلى الدوران مباشرة.

3. **إطـلاق النورابيبنفريـن:** عند وصول كمون العمـل إلى الموصل العصبي يحرض دخول أيونات الكالسـيوم Ca^{2+} من السـائل خارج الخلـوي إلى الهيولى العصبونية. تسـبب زيـادة الكالسـيوم داخـل العصبـون اندمـاج الحويصلات بالغشـاء وطرد محتوياتهـا إلى المشـبك. يتـم حصـر هـذه الإطـلاق بأدويـة مثـل الغوانيثيدين Guanethidine (ص 89).

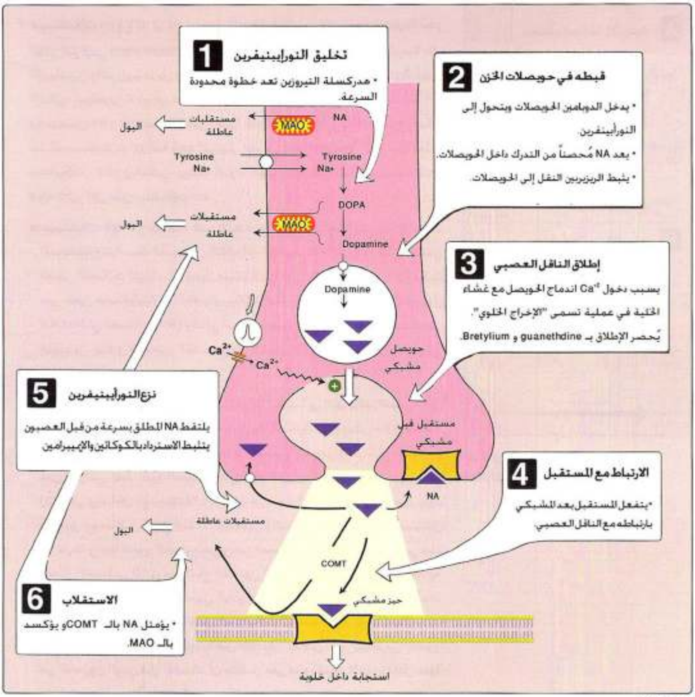
4. **الارتبــاط مع مســتقبل ألفــا:** ينتشـر النورأبيبنفرين المتحرر مـن الحويصلات المشـبكية عبر المسافة المشـبكية ويرتبط إما بمستقبلات ما بعد المشبك في العضو المستفعل أو بمسـتقبلات مـا قبل المشـبك في النهايـة العصبيـة. إن التعّرف على النورابيبنفرين من قبل المسـتقبلات الغشـائية يفعل شلالاً من الأحداث في الخلية ينتـج عنها تشـكل مراسـيل ثانوية داخـل خلوية تعمـل كروابط تصل بـين الناقل العصبي والفعل المحدث ضمن الخلية المسـتفعلة. تسـتعمل المسـتقبلات الأدرينية كلاً من أحادي فوسـفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) كجملة مرسـال ثانوي، وحلقة الفوسفاتيديل إينوزيتول الحلقي لترجمة الإشارة إلى تأثير.

5. **التخلص من النورابيبنفرين:** قد 1) ينتشر النورابيبنفرين خارج المسافة المشبكية ويدخل إلى الدوران العام، أو 2) يستقلب إلى مشتقات ميثيلة O-methylated بإنزيم COMT - catechol-O-methyltransferase المرتبـط بغشـاء الخليـة خلف المشـبكي في المسـافة المشـبكية، أو يعاد التقاطه بوسـاطة جملة قبط تضخ النورابيبنفرين إلى داخـل العصبـون. يتضمن هـذا القبط تفعيـل $Na^+/K^+ATPase$ التي يمكـن تثبيطها بمضـادات الاكتئاب الثلاثية الحلقة، مثـل الإيميبرامين Imipramine، أو بالكوكايين Cocaine (شـكل 6-3). إن قبـط النورابيبنفريـن إلى داخـل العصبـون هـو الآلية الرئيسية لإنهاء تأثيره.

6. **المصـير المحتمـل للنورأبيبنفريـن المُعـاد التقاطـه:** حالمـا يتـم عـود دخـول النورابيبنفريـن إلى هيـولى العصبون الأدريني، فقـد يلتقط من قبل الحويصلات الأدرينية بوسـاطة جملة ناقلة للأمين ويحتجز إلى أن يتم تحريره بوسـاطة كمون عمل آخر، أو قد يبقى في جُميعة محمية. أو قد يتأكسـد النورأبيبنفرين بوسـاطة أكسـيداز أحـادي الأمـين (MAO) الموجود في المتقـدرة العصبونيـة. تطلق المنتجات العاطلة من اسـتقلاب النورابيبنفرين في البول على شـكل حمض فينيل منديليك (VMA)، ميثانفرين، ونورميثانفرين.



الشكل 2.6
مواضع أفعال المقلدات الأدرينية



1 تخليق النورإبينيفرين

• هدركسلة التيروزين تعد خطوة محدودة السرعة.

2 قبطه في حويصلات الخزن

• يدخل الدوبامين الحويصلات ويتحول إلى النورأبينفرين.

• يعد NA مُحصناً من التدرك داخل الحويصلات.

• يثبط الريزربين النقل إلى الحويصلات.

3 إطلاق الناقل العصبي

بسبب دخول Ca^{++} اندماج الحويصل مع غشاء الخلية في عملية تسمى "الإخراج الخلوي". يّحصر الإطلاق بـ guanethdine و Bretylium.

4 الارتباط مع المستقبل

•يتفعل المستقبل بعد المشبكي بارتباطه مع الناقل العصبي.

5 نزع النورأبينيفرين

يلتقط NA المطلق بسرعة من قبل العصبون يتثبط الاسترداد بالكوكائين والإيميرامين

6 الاستقلاب

• يؤمثل NA بالـ COMT و يؤكسد بالـ MAO.

NA
MAO
مستقلبات عاطلة
البول
Tyrosine
Na+
Tyrosine
Na+
DOPA
MAO
مستقبلات عاطلة
البول
Dopamine
Dopamine
Ca^{2+}
Ca^{2+}
حويصل مشبكي
مستقبل قبل مشبكي
NA
مستقبلات عاطلة
البول
COMT
حيز مشبكي
استجابة داخل خلوية

الشكل 3.6

تخليق وإطلاق النورأبينفرين من العصبون الأدريني (MAO: أكسيداز أحادي الأمين) (COMT: كاتيكول ـ O ـ ميثيل ترانسفيراز) (NA: نورأبينفرين)

B. المستقبلات الأدرينية (Adrenoceptors)

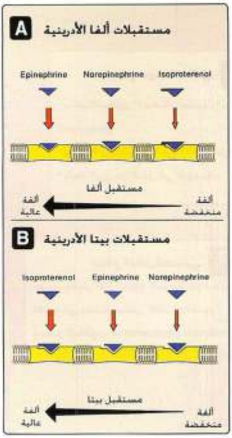
يمكن تمييز أصناف عديدة من المستقبلات الأدرينية في الجملة العصبية الودية من الناحية الفارماكولوجية. تم التعرف على عائلتين من المستقبلات α و β وفقاً لاستجابتهما على المقلدات الأدرينية أبينفرين ونورأبينفرين، وأيزوبروتيرينول. وقد أظهر استعمال أدوية محُصرة نوعية واستنساخ الجينات الهوية الجزيئية لعدد من الأنماط الفرعية للمستقبلات. تنتمي هذه البروتينات إلى عائلة متعددة الجينات. إن التبدل في البنية الأولية في المستقبلات يؤثر على ألفتها تجاه العديد من العوامل.

1. **مستقبلات α1 و α 2**: تبدي مستقبلات ألفا الأدرينية استجابة ضعيفة نحو المقلد التركيبي isoproterenol، ولكنها تستجيب على الكاتيكولامينات الطبيعية مثل الإيبينفرين والنورإيبينفرين (شكل 6-4). يكون ترتيب مستقبلات ألفا بالفاعلية كالتالي: إيبينفرين ≥ نورإيبينفرين >> إيزوبروتيرينول. تقسم مستقبلات ألفا إلى مجموعتين α1 و α2 اعتماداً على ألفتها لمقلدات ألفا والأدوية الحاصرة. فمثلاً تملك مستقبلات α1 ألفة نحو الفينيل إيفرين phenylephrine أعلى مما تملكه مستقبلات α 2. وبالعكس، يرتبط الدواء كلونيدين بشكل انتقائي بمستقبلات α 2 وله تأثير أقل على مستقبلات α1.

a. مستقبلات α1: تتواجد هذه المستقبلات في غشاء ما بعد المشبك للأعضاء المستفعلة وتتواسط العديد من التأثيرات الكلاسيكية الأدرينية التي تتضمن تقبض العضلات الملساء. إن تفعيل مستقبلات α1 يبتدىء سلسلة من التفاعلات عبر تفعيل فوسفوليباز C (PLC) بالبروتين G مما ينتج عنه استحداث إينوزيتول 1،4،5 ثلاثي الفسفات (IP3) وثنائي أسيل الغليسيرول (DAG) من الفوسفاتيديل إينوزيتول. يبتدئ IP3 تحرر الكالسيوم من الشبكية الهيولية البطانية إلى الهيولى (الشكل 6-5).

b. مستقبلات α2: تتوضع هذه المستقبلات أساساً في النهايات العصبية قبل المشبكية وفي الخلايا الأخرى مثل خلايا بيتا البنكرياسية وعلى خلايا عضلية ملساء محددة، وتسيطر على الوسيط العصبي الأدريني وعلى نتاج الأنسولين على التوالي. عند تنبيه العصب الودي، فإن النورإيبينفرين المُطلق يعبر الفالق المشبكي ويتداخل مع مستقبلات α1. إن جزءاً من النورإيبينفرين المتحرر يعود ويتفاعل مع مستقبل α2 في الغشاء العصبوني (الشكل 6-5). يسبب تنبيه مستقبل α2 تثبطاً راجعاً لتحرر النورأيبينفرين من العصبون الأدريني المنبه. ينقص هذا الفعل التثبيطي المزيد من نتاج العصبون الأدريني ويفيد كآلية تعديل محلية تنقص من نتاج الوسيط العصبي الودي عند وجود تفعيل عالي للودي. (لاحظ أن المستقبلات في هذه الحالة تعمل كمستقبلات تثبيط ذاتية). توجد مستقبلات α2 أيضاً في العصبونات اللاودية قبل المشبك، يمكن للنورإيبينفرين المتحرر من العصبون الودي قبل المشبك أن ينتشر على هذه المستقبلات ويتفاعل معها مثبطاً من تحرر الأسيتيل كولين. (لاحظ: في هذه الحالات تعمل المستقبلات كمستقبلات مغايرة مثبطة.) إنها آلية تعديل محلية أخرى للتحكم بالفعالية الذاتية في منطقة ما. وبخلاف مستقبلات α1، فإن تأثيرات الارتباط مع مستقبلات (α2 يتواسطها تثبيط الأدينيليل الحلقي وانخفاض المستويات داخل الخلوية للأدينوزين أحادي الفُسفات الحلقي cAMP.

c. مجموعات أخرى: تقسم مستقبلات α1 إلى α1A, α1B, α1C, α1D ومستقبلات α2 إلى α2A, α2B, α2C و α2D. يُعد هذا التصنيف المفصل ضرورياً لفهم انتقائية بعض الأدوية. فمثلاً Tamsulosin هو معاكس α1A انتقائي يستعمل في معالجة ضخامة البروستات السليمة، ويعد مفيداً من الناحية السريرية لأنه يستهدف مستقبلات α1A المتواجدة بشكل رئيسي في السبيل البولي وغدة البروستات.

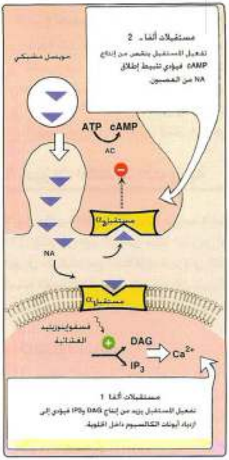


الشكل 4.6
أنماط المستقبلات الأدرينية

2. **مستقبلات بيتا (β)**: تبدي مستقبلات بيتا مجموعة من الاستجابات تختلف عن مستقبلات ألفا. وتتميز بالاستجابة القوية لـ Isoproterenol مع حساسية أقل للإيبينفرين والنورإيبينفرين (شكل 6-4). رتبت الأدوية التالية حسب فعاليتها على مستوى مستقبلات بيتا كالآتي: Isoproterenol > Epinephrine > Norepinephrine. يمكن تقسيم مستقبلات بيتا إلى ثلاث مجموعات رئيسية: β1 و β2 و β3 اعتماداً على ألفتها نحو المقلدات والمعاكسات الأدرينية. على الرغم من أنه تم تمييز العديد من هذه المستقبلات بالاستنساخ الجيني. (تدخل مستقبلات β3 في تحلل الشحوم ولكن دورها في تفاعلات أخرى مجهول.) تمتلك مستقبلات β1 ألفة متساوية تقريباً نحو الإيبينفرين والنورإيبينفرين، بينما تمتلك مستقبلات β2 ألفة نحو الإيبينفرين أكثر من النورإيبينفرين. لذلك فإن الأنسجة التي تسيطر فيها مستقبلات β2 (كالأوعية الدموية للعضلات الهيكلية) تستجيب للتأثيرات الهرمونية للإيبينفرين الدوراني المنطلق من لب الكظر. ينتج عن ارتباط الناقل العصبي مع أي من مستقبلات β الثلاثة تفعيل للأدينيليل الحلقي وبالتالي يزداد تركيز cAMP ضمن الخلية.

3. **توزع المستقبلات**: إن الأعضاء والأنسجة المُعصبة أدرينياً تميل لامتلاك نوع واحد مسيطر من المستقبل. فمثلاً تمتلك أوعية العضلات الهيكلية مستقبلات α1 و β2 ولكن β2 هو المسيطر. قد تمتلك أنسجة أخرى نمطاً واحداً فقط من المستقبل، مع عدد مهمل عملياً من الأنماط الأخرى للمستقبلات الأدرينية. يحتوي القلب مثلاً مستقبلات β1 مسيطرة.

4. **الاستجابات الوصفية للمستقبلات الأدرينية**: من المفيد تنظيم الاستجابات الفيزيولوجية للتنبيه الأدريني وفقاً لنمط المستقبل، لأن العديد من الأدوية لديها تفضيل لتنبيه أو حصر نمط واحد من المستقبلات. يلخص الشكل 6-6 التأثيرات البارزة للمستقبلات الأدرينية. ينتج عموماً عن تنبيه مستقبلات α1 تقبض وعائي (خصوصاً في الجلد والأحشاء البطنية) وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية الكلية وضغط الدم. على العكس من ذلك فإن تنبيه مستقبلات β1 يسبب تنبهاً قلبياً بينما يسبب تنبيه مستقبلات β2 توسعاً وعائياً (في الأسرّة الوعائية الهيكلية) وارتخاءً قصبياً.

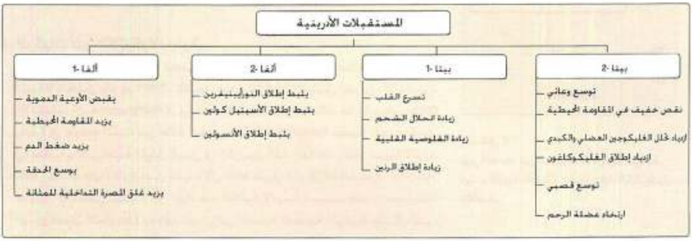

مستقبلات ألفا ـ 2
تفعيل المستقبل ينقص من إنتاج cAMP فيؤدي لتثبيط إطلاق NA من العصبون
حويصل مشبكي
ATP
cAMP
AC
مستقبل α2
NA
مستقبل α1
فسفوإينوزيتيد الغشائية
DAG
IP_3
Ca^{2+}
مستقبلات ألفا 1
تفعيل المستقبل يزيد من إنتاج DAG وIP3 فيؤدي إلى ازدياد أيونات الكالسيوم داخل الخلوية

الشكل 5.6

تتواسط المراسيل الثانوية تأثيرات المستقبلات ألفا (α)

DAG: ثنائي أسيل غليسرول. IP3= إينوزيتول ثلاثي الفسفات

AC: الأدينيليل الحلقي. NA: نورأبينيفرين


المستقبلات الأدرينية
بيتا 2-
توسع وعائي
نقص خفيف في المقاومة المحيطية
ازدياد تحلل الغليكوجين العضلي والكبدي
ازدياد إطلاق الغليكوكاغون
توسع قصبي
ارتخاء عضلة الرحم
بيتا 1-
تسرع القلب
زيادة انحلال الشحوم
زيادة القلوصية القلبية
زيادة إطلاق الرنين
ألفا 2-
يثبط إطلاق النورأبينيفرين
يثبط إطلاق الأسيتيل كولين
يثبط إطلاق الأنسولين
ألفا 1-
يقبض الأوعية الدموية
يزيد المقاومة المحيطية
يزيد ضغط الدم
يوسع الحدقة
يزيد غلق العصرة الداخلية للمثانة

الشكل 6.6

التأثيرات الرئيسية بتوسط مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β) الأدرينية

5. **نزع تحسس المستقبلات:** ينقص التعرض المديد للكاتيكولامينات استجابة هذه المستقبلات، وتعرف هذه الظاهرة بنزع الحساسية. اقترحت ثلاث آليات لشرح هذه الظاهرة: 1) احتجاز المستقبل بحيث لا يتاح للتداخل مع اللجين، و2) التنظيم الأدنى ويكون ذلك باختفاء المستقبل إما بتخربه أو بنقص تركيبه و 3) عدم القدرة على الاقتران بالبروتين G بسبب فسفرة المستقبل على الجانب الهيولي من قبل البروتين كيناز A أو كيناز المستقبل بيتا.

III. ميزات المقلدات الأدرينية

تشتق غالبية الأدوية الأدرينية من بيتا فينيل إيتيل أمين B-Phenylethylamine (شكل 7-6). ينتج عن البدائل على حلقة البنزين أو على السلاسل الجانبية للإيتيل أمين تنوع كبير في المركبات مع اختلافات كبيرة في التمييز بين مستقبلات ألفا وبيتا وفي نفوذيتها للجملة العصبية المركزية. ثمة ميزتان بنيويتان هامتان لهذه الأدوية، الأولى عدد وتوضع بدائل OH على حلقة البنزن والثانية طبيعة البديل Substituent في الآزوت الأميني.

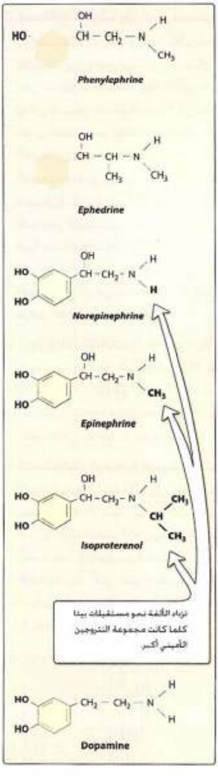
A. الكاتيكولامينات

الأمينات المحاكية للودي الحاوية على مجموعة 3-4 داي هيدروكسي بنزين (مثل الأبينفرين والنورأبينفرين والإيزوبروتيرنول والدوبامين) تدعى بالكاتيكولامينات. تتشارك هذه المركبات بالخصائص التالية:

1. **الفاعلية العالية:** الأدوية المشتقة من الكاتيكول (مع مجموعات OH في المواضع 3 و 4 كم حلقة البنزن) تبدي الفاعلية الأعلى في تفعيل المستقبلات ألفا أو بيتا.
2. **التعطيل السريع:** الكاتيكولامينات لا تستقلب فقط بالـ COMT بعد المشبكي و MAO داخل العصبون، بل أيضاً في أنسجة أخرى. فمثلاً يتواجد COMT في جدار المعي، و MAO في الكبد وجدار المعي. لذلك تمتلك الكاتيكولامينات مدة فعل قصيرة عند إعطاءها بالطريق الخلالي وهي غير فعّالة عند إعطائها فموياً بسبب تعطلها.
3. **نفوذيتها القليلة إلى الجملة العصبية المركزية:** الكاتيكولامينات هي مركبات قطبية لذلك لا تنفذ بسهولة إلى الجملة العصبية المركزية. على الرغم من ذلك تمتلك معظم هذه الأدوية بعض التأثيرات السريرية (القلق، الرجفان، الصداع) التي تعزى إلى التأثير على الجملة العصبية المركزية.

B. المركبات غير الكاتيكولامينية

تمتلك المركبات التي ينقصها مجموعات هيدروكسيل كاتيكول أعماراً نصفية أطول، لأنها لا تتعطل بإنزيم COMT. تتضمن هذه المركبات الفينيل إيفرين، الإيفدرين، والأمفيتامين. Phenylephrine هو مشابه للإيبينفرين ويمتلك فقط مجموعة OH وحيدة في الموضع الثالث من حلقة البنزين، بينما الـ Ephedrine ينقصه الهيدروكسيل في الحلقة ولكن لديه الميثيل كبديل في الكربون ألفا. إنها تعد ركائز سيئة لإنزيم MAO ولذلك فلها فترة فعل مديدة لأن MAO طريق هام لإزالة السمية. إن ازدياد الذّوبان الشحمي للعديد من المواد غير الكاتيكولامينية (بسبب فقدان مجموعات الهدروكسيل القطبية) يجعلها تصل إلى الجملة العصبية المركزية بشكل أكبر. [لاحظ: أن الإيفدرين والأمفيتامين يعملان بشكل غير مباشر من خلال تحرير مخازن الكاتيكولامينات].


Phenylephrine
Ephedrine
Norepinephrine
Epinephrine
Isoproterenol
تزداد الألفة نحو مستقبلات بيتا كلما كانت مجموعة النتروجين الأميني أكبر
Dopamine

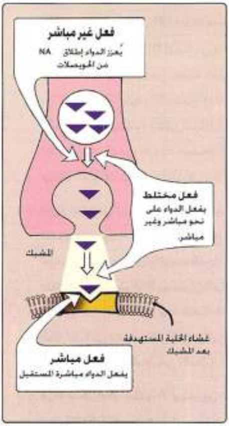
الشكل 7.6
بنى العديد من المقلدات الأدرينية الهامة. لونت الأدوية المحتوية على حلقة الكاتيكول بالأصفر.

C. بدائل الآزوت الأميني

إن طبيعـة وكتلـة البديل على الآزوت الأميني يعتبر هامـاً في تحديد انتقائية بيتا من قبـل المقلد الأدريني. فمثلاً يعتبر النـور أيبينفرين بالبديل الميثلي -CH3 على الآزوت الأميني أكثر فاعلية على المسـتقبلات بيتا من النورأيبينفرين، الذي لا يمتلك أميناً بديلاً. على نحو مشابه، يعتبر الإيزوبروتيرنول بمجموعة إيزوبروبيل Isopropyl بديلة $CH(CH_3)_2$ على الآزوت الأميني (شكل 6-7) مقلداً قوياً لبيتا مع فعالية قليلة جداً لألفا (شكل 6-4).

D. آلية فعل المقلدات الأدرينية

1. **مقلدات مباشـرة الفعل:** تفعل هذه الأدوية مباشـرة على المستقبلات بيتا وألفا، محدثة تأثيرات شبيهة بتلك الناتجة عن تنبيه الأعصاب الودية أو إطلاق هرمون الإيبينفريـن من لـب الكظر (شـكل 6-8). تتضمن الأمثلة عن المقلدات مباشـرة الفعل Phenylephrine, Isoproterenol, Norepinephrine, Epinephrine.
2. **مقلدات غير مباشـرة الفعل:** يتم قبط هذه العوامل، التي من بينها الأمفيتامين والتيرامـين والكوكائـين، إلى داخـل العصبـون قبـل المشـبكي وتسـبب إطـلاق النورأيبينفريـن مـن الحويصـلات أو التجمعـات الهيولية في العصبـون الأدريني (شـكل 6-8). عندمـا يتنبـه العصبون فـإن النورأيبينفرين يعبر المشـبك ويرتبط بالمسـتقبلات ألفا أو بيتـا. أمثلة: الكوكائـين يحصر القبط، والأمفيتامين يسـبب تحرر النورأيبينفرين.
3. **المقلـدات ذات الفعـل المختلـط:** بعـض المقلـدات مثـل الإيفدريـن Ephedrine والسـودوفدرين Pseudophedrine والميتاراميـنول Metaraminol تسـتطيع تنبيـه المسـتقبلات الأدرينيـة مباشـرة وإطـلاق النورأيبينفرين من العصبـون الأدريني (راجع شكل 6-8).


فعل غير مباشر
يُعزز الدواء إطلاق NA من الحويصلات
فعل مختلط
يفعل الدواء على نحو مباشر وغير مباشر
المشبك
غشاء الخلية المستهدفة بعد المشبك
فعل مباشر
يفعل الدواء مباشرة المستقبل

الشكل 8.6
مقرات الفعل المباشرة واللامباشرة للمقلدات الأدرينية المختلطة (NA: النورأبينفرين)

IV. المقلدات الأدرينية مباشرة الفعل

ترتبط مقلدات الفعل المباشر مع المستقبلات الأدرينية دون أن تتداخل مع العصبون قبل المشـبك. يبتدىء تفعيل المستقبل تركيب مراسـيل ثانوية وإشارات خلوية تالية. تستعمل هذه العوامل على نحو واسع سريرياً.

A. الأيبينفرين Epinephrine

يعُد الأيبينفرين واحـداً من أربع من الكاتيكولامينات: الأيبينفرين، النورأيبينفرين، والدوبامين والدوبوتامين، المستعمل على نحو شائع في المعالجة. توجد الكاتيكولامينات الثلاثة الأولى على نحو طبيعي في الجسم، أما الأخير فهو تركيبي. يتركب الأيبينفرين مـن التيروزين في لب الكظر ويتحرر إلى الدوران مع كميات صغيرة النورأيبينفرين. يتداخل الأيبينفرين مع كل من مسـتقبلات ألفا وبيتا. في جرعاته المنخفضة تسـيطر تأثيراتـه بيتا (الموسـعة للأوعية) علـى الجملة الوعائية، بينمـا في الجرعات العالية تكون تأثيرات ألفا (تقبضاً وعائي) هي الأقوى.

1. **الأفعال:**

a. **القلبيـة الوعائيـة:** إن الأفعال الرئيسـية للأيبينفرين تكون علـى الجملة القلبية الوعائيـة، حيث يقوي تقلص عضلة القلب [مؤثـر إيجابي على التقلص العضلي

القلبي Inotropic: فعل β1] ويزيد سرعة التقلصات [تأثير إيجابي على الميقاتية Chronotropic: فعل β1] لذلك يزداد نتاج القلب.نتيجة هذه التأثيرات يزداد استهلاك الأكسيجين من عضلة القلب. يقبض الأبينفرين الشرينات في الجلد، والأغشية المخاطية والأحشاء (تأثيرات α)، ويوسع الأوعية الذاهبة للكبد والعضلات الهيكلية (تأثيرات β2). يتناقص جريان الدم الكلوي. لذلك يكون التأثير التراكمي بازدياد ضغط الدم الانقباضي، مقترناً مع تناقص قليل في ضغط الدم الانبساطي (الشكل 6-9).

b. **الجهاز التنفسي:** يسبب الأبينفرين توسعاً قصبياً قوياً بفعله المباشر على العضلات الملس القصبية (تأثير β2). يفرج هذا الفعل التقبض القصبي الحاصل بفعل تحسسي أو محرض بالهيستامين. في حالة الصدمة التأقانية قد يكون ذلك منقذاً للحياة. يفرج الأبينفرين الزلة التنفسية بسرعة عند الأشخاص الذي يعانون من النوبة الربوية الحادة، ويزيد حجم المدى Tidal Volume (حجم الغازات التي يتم استنشاقها وزفيرها). يثبط الأبينفرين أيضاً تحرر وسائط التحسس كالهيستامين من الخلايا البدينة.

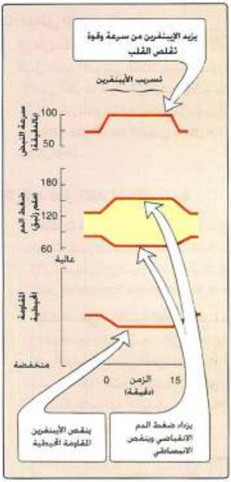
c. **فرط سكر الدم:** يمتلك الأبينفرين تأثيراً هاماً في رفع سكر الدم بسبب ازدياد انحلال الغليكوجين في الكبد (تأثير β2) وزيادة تحرر الغلوكاغون (تأثير β2) وتناقص إطلاق الأنسولين (تأثير α2). تحدث هذه التأثيرات عبر آلية cAMP.

d. **تحلل الشحم:** يبتدىء الأبينفرين تحلل الشحميات من خلال نشاطه المقلد على مستقبلات بيتا في الأنسجة الشحمية، التي تزيد من مستويات cAMP عند تفعيل الأدينيليل الحلقي. ينبه الـ cAMP إنزيمَ الليباز الهرموني الذي يحلمه ثلاثي أسيل غليسيرول إلى حموض دهنية وغليسيرول.

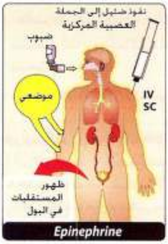
2. **التحولات الحيوية:** يستقلب الأبينفرين كبقية الكاتيكولامينات بوساطة سبيلين إنزيميين: MAO وCOMT الذي يمتلك S-أدينوزول ميثيونين كتميم (الشكل 6-3). توجد المستقلبات النهائية في البول على شكل ميتانفرين وحمض الفينيل ميندليك. [لاحظ: يحتوي البول أيضاً نورميتانفرين كناتج لاستقلاب النورإبينفرين].

3. الاستعمالات العلاجية:

a. **تشنج العضلات:** يعد الأبينفرين الدواء الرئيسي المستعمل في المعالجة الإسعافية لأي مشكلة في السبيل التنفسي يكون فيها التقبض القصبي ناتجاً عن نقص التبادل التنفسي. لذلك يعد النورأبينفرين الدواء المختار في معالجة الربو الحاد والصدمة التأقانية، حيث يحدث تحسناً عظيماً في التبادل التنفسي خلال بضع دقائق من إعطائه تحت الجلد. يمكن إعادة إعطائه بعد بضع ساعات. ولكن حالياً يفضل إعطاء مقلدات بيتا β2 الانتقائية مثل الألبوتيرول Albuterol في المعالجة المزمنة للربو بسبب طول مدة فعلها وضآلة تأثيرها المنبه للقلب.



الشكل 9.6
التأثيرات القلبية الوعائية للتسريب الوريدي لجرعات منخفضة من الأبينفرين



الشكل 10.6
الحرائك الدوائية للإيبينفرين.

b. **الزرق**: قد يستعمل محلول الأيبينفرين 2% موضعياً في طب العين لإنقاص ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية، فهو ينقص إنتاج الخلط المائي من خلال تقبض أوعية الجسم الهدبي.

c. **الصدمة التأقانية**: يُعد الأيبينفرين الدواء المختار في معالجة النمط الأول I من تفاعلات فرط الحساسية ضد المستأرجات.

d. **توقف القلب**: يمكن استعمال الأيبينفرين لاستعادة نظم القلب عند توقفه بغض النظر عن السبب.

e. **في التخدير**: تحتوي محاليل المخدرات الموضعية عادة على واحد بالمئة ألف من الأيبينفرين الذي يزيد من مدة فعلها، وذلك من خلال إحداثه لتقبض الأوعية في مكان الحقن مما يبقي المخدر الموضعي فيه لفترة أطول قبل امتصاصه إلى الدوران واستقلابه. يمكن استعمال المحاليل الضعيفة جداً من الأيبينفرين (1/100.000) موضعياً لتقبيض أوعية الأغشية المخاطية للسيطرة على نز الشعيرات الدموية.

4. **الحرائك الدوائية**: الأيبينفرين ذو بدء سريع ومدة فعل قصيرة (بسبب التخرب السريع). يعطى في الحالات الإسعافية حقناً وريدياً للاستفادة من سرعة بدء تأثيره. قد يعطى أيضاً حقناً تحت الجلد أو بالأنبوب داخل الرغامى أو إنشاقاً أو موضعياً في العين (شكل 6-10). الإعطاء الفموي غير فعال لأن الأيبينفرين والكاتيكولامينات الأخرى تتعطل بالإنزيمات المعوية. تطرح المستقلبات فقط في البول.

5. التأثيرات الضائرة

a. **اضطرابات في الجملة العصبية المركزية**: يسبب الأيبينفرين تأثيرات ضائرة في CNS تتضمن القلق، الخوف، والتوتر، والصداع والرجفان.

b. **النزف**: قد يسبب الدواء نزفاً دماغياً نتيجة ارتفاع ضغط الدم.

c. **اضطرابات نظم قلبية**: قد يسبب الأيبينفرين اضطرابات نظم قلبية وخاصة إذا كان المريض يتناول الديجيتال.

d. **وذمة الرئة**: قد يسبب الأيبينفرين وذمة رئوية.

6. التداخلات

a. **فرط الدرقية**: قد يعزز الأيبينفرين من الأفعال القلبية الوعائية عند المرضى المصابين بفرط الدرقية. عند الحاجة للأيبينفرين عند مثل هؤلاء الأشخاص فيجب إنقاص الجرعة. يبدو أن الآلية تتضمن زيادة إنتاج المستقبلات الأدرنرجية في الأوعية الدموية عند المصابين بفرط الدرقية مما يؤدي لاستجابة مفرطة الحساسية.

b. **الكوكايين**: بوجود Cocaine، فإن الأيبينفرين يفاقم الأفعال القلبية الوعائية بسبب قدرة الكوكايين على منع إعادة قبط الكاتيكولامينات إلى العصبون الأدريني، لذلك يبقى الأيبينفرين، كالنورأيبينفرين، عند المستقبل لفترة زمنية أطول (شكل 6-3).

c. **السكري**: يزيد الأيبينفرين تحرر المخزون الداخلي من الغلوكوز. عند مرضى السكري قد يتطلب الأمر زيادة جرعة الإنسولين.

d. **حاصرات بيتا:** إنها تمنع تأثير الأبينفرين على حاصرات بيتا تاركة تنبيه مستقبل ألفا بدون معاكسة مما يسبب زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية وضغط الدم.

e. **المخدرات الإنشاقية:** تزيد تحسيس القلب لتأثيرات الإيبينفرين مما يسبب تسرعه.

B. النورأيبينفرين Norepinephrine

بما أن النورأيبينفرين وسيط عصبي في الأعصاب الأدرينية، فإنه يجب نظرياً أن ينبه جميع أنماط المستقبلات الأدرينية. في الممارسة، عندما يعطى الدواء عملياً بجرعاته العلاجية فإن مستقبل α الأدريني هو الأكثر تأثراً.

1. الأفعال القلبية الوعائية

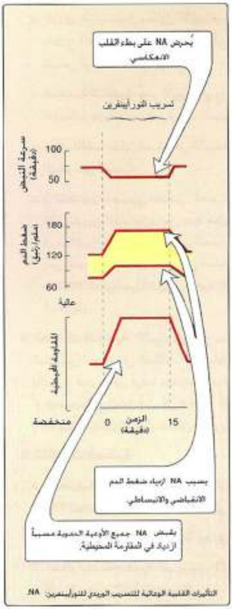
a. **تقبض الأوعية الدموية:** يسبب النورأيبينفرين ازدياداً في المقاومة المحيطية نتيجة تقبض الأوعية في غالبية الأسرة الوعائية، التي تشمل الكلية (تأثير α). يزداد كل من الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي (شكل 6-11). لاحظ: يسبب النورأيبينفرين تقبضاً أكبر من الأبينفرين لأنه لا يعُاوض بتوسع وعائي بتوسط مستقبلات $\beta 2$ في الأوعية الدموية التي تروي العضلات الهيكلية. إن الفعالية الضعيفة للنورأيبينفرين نحو مستقبلات بيتا 2 ضعيفة وتفسر أيضاً لماذا لا يفيد في معالجة الربو.

b. **منعكس مستقبلات الضغط:** ينبه النورأيبينفرين القلوصية القلبية في النسيج القلبي المعزول، ولكن هذا التنبيه في الأحياء In Vivo تنبيه قليل. وهذا ناجم عن ازدياد ضغط الدم الذي يُحرض ازدياداً انعكاسياً في فعالية المبهم عبر تنبيه مستقبلات الضغط. بطء القلب الانعكاسي هذا يكفي لمعاكسة الأفعال الموضعية للنورأيبينفرين في القلب على الرغم من أن المنعكس المعاوض لا يؤثر على التأثير الإيجابي المقوي لقلوصية القلب (شكل 6-11).

c. **تأثير الأتروبين قبل المعالجة:** إذا أعطي الأتروبين، الذي يحصر نقل التأثيرات المبهمية، قبل النورأيبينفرين فسيكون تنبيه النورأيبينفرين للقلب على شكل تسرع قلبي بشكل مؤكد.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل النورأيبينفرين لمعالجة الصدمة، لأنه يزيد من المقاومة الوعائية ولذلك يزيد ضغط الدم. ولكن يفضل الميتارامينول Metaraminol لأنه لا ينقص جريان الدم إلى الكلية كما يفعل النورأيبينفرين. لا تُعد الأفعال الأخرى للنورأيبينفرين هامة سريرياً، فهو لا يستعمل أبداً في الربو ولا مع المخدر الموضعي. إنه مقبض وعائي قوي ويسبب تسرب الدم من الوعاء إلى النسج في مكان الحقن. [لاحظ: عندما يستعمل النورأيبينفرين كدواء فيدعى أحياناً ليفارتيرانول Levarterenol].

3. **الحرائك الدوائية:** يمكن أن يعطى النورأيبينفرين بالوريد للحصول على بدء تأثير سريع. مدة تأثيره 1-2 دقيقة بعد انتهاء التسريب. يمتص بشكل قليل بعد الحقن تحت الجلد ويتخرب في الأمعاء إذا أعطي عبر الفم. استقلابه يشبه الإيبينفرين.



الشكل 11.6
التأثيرات القلبية الوعائية للتسريب الوريدي للنورأبيبنفرين: NA

4. **التأثيرات الضائرة:** تشبه تأثيرات الإبينفرين، بالإضافة إلى أن النورإبينفرين قد يسبب شحوباً وتسلخاً في الجلد على طول الوريد المحقون (بسبب التقبض الوعائي الشديد).

C. ايزوبروتيرنول Isoproterenol

هو كاتيكول أمين تركيبي مباشر الفعل ينبه بدرجة مسيطرة كلاً من المستقبلات الأدرينية β1 وβ2. وتعتبر عدم انتقائيته إحدى سلبياته والسبب في عدم استعماله علاجياً، وفعله على مستقبلات ألفا غير هام.

1. الأفعال

a. **القلبية الوعائية:** يعد الأيزوبروتيرنول منبهاً قلبياً شديداً فيزيد من سرعة وقوة التقلص فيزيد من نتاج القلب (شكل 6-12). وفعاليته تشابه الأيبينفرين في هذا الفعل، لذلك يفيد في معالجة الحصار الأذيني البطيني وتوقف القلب. يوسع الأيزوبروتيرنول أيضاً شرينات العضلات الهيكلية (تأثير β2) مما ينتج عنه تناقص المقاومة المحيطية. وبسبب تأثيراته القلبية المنبهة فربما يزيد قليلاً من ضغط الدم الانقباضي، ولكنه ينقص على نحو كبير من وسطي ضغط الدم وضغط الدم الانبساطي (الشكل 6-12).

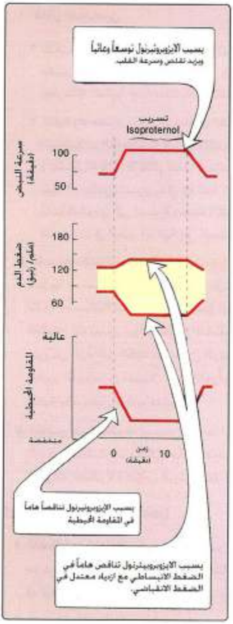
b. **الرئوية:** يسبب توسعاً قصبياً عميقاً وسريعاً، (تأثير β2، الشكل 6-13). يُعد الأيزوبروتيرنول ذا فعالية مشابهة للأيبينفرين ويخفف النوبة الحادة من الربو بسرعة عندما يؤخذ إنشاقاً (الطريق الموصى به). يدوم هذا الفعل لساعة واحدة ويمكن تكرار الجرعة.

c. **تأثيرات أخرى:** تشمل أفعاله الأخرى على مستقبلات بيتا زيادة سكر الدم وتحلل الشحم وقد يكون ذلك واضحاً ولكنه غير هام سريرياً.

2. **الاستعمالات العلاجية:** نادراً ما يستعمل الأيزوبروتيرنول الآن كموسع قصبي في الربو. قد يستعمل لتنبيه القلب في الأوضاع الإسعافية.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص الأيزوبرتيرنول جهازياً من مخاطية تحت اللسان، ولكن امتصاصه يكون أكثر موثوقية عندما يعطى حقناً أو بالإرذاذ الإنشاقي. وهو يعد ركيزة هامشية لـ COMT ولا يؤثر عليه MAO.

4. **التأثيرات الضائرة:** تعتبر التأثيرات الضائرة للإيزوبروتيرنول مشابهة للأيبينفرين.



الشكل 12.6
التأثيرات القلبية الوعائية للتسريب الوريدي للـ isoproternpl

D. الدوبامين Dopamine

هو طليعة استقلابية مباشرة للنورأبينفرين، توجد على نحو طبيعي في CNS في العقد القاعدية حيث يعمل كناقل عصبي، بالإضافة لوجوده في لب الكظر. يمكن أن يفعل الدوبامين المستقبلات الأدرينية ألفا وبيتا. فمثلاً الجرعات العالية منه تسبب تقبضاً وعائياً بتنشيط مستقبلات α1، بينما الجرعات المنخفضة تنبه مستقبلات β1 القلبية. أيضاً، فإن المستقبلات الدوبامينية D1 و D2 التي تختلف عن مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية تتواجد في المساريقا المحيطية والأسرّة الوعائية الكلوية حيث يسبب ارتباط الدوبامين توسعاً وعائياً، تتواجد مستقبلات D2 أيضاً في العصبونات الأدرينية قبل المشبكية، حيث يتداخل تفعيلها مع إطلاق النورأدرينالين.

1. أفعال الدوبامين

a. **القلبيـة الوعائيـة:** يمتلـك الدوبامين فعـلاً منبهاً لمسـتقبلات β_1 القلبية فيبدي تأثـيرات في قـوة التقلـص القلـبي والميقاتية (الشـكل 6-13). يفعـل الدوبامين بجرعاته العالية جداً مستقبلات ألفا الوعائية مسبباً تقبضاً وعائياً.

b. **الكلية والأحشاء:** يوسع الدوبامين الشـرينات الكلوية والحشوية من خلال تفعيل المستقبلات الدوبامينية فيزيد ذلك من جريان الدم للكليتين والأحشاء الأخرى (الشـكل 6-13). لا تتأثر هذه المستقبلات بالأدوية الحاصرة لألفا أو بيتا. لذلك يفيد الدوبامين سـريرياً في معالجة الصدمة، التي قد تؤدي فيها زيادة هامة في نشـاط الودي إلى تسـوية وظيفة الكلية. [لاحظ: أن مستقبلات دوبامين مماثلة قد وجدت في العقد الذاتية وفي الجملة العصبية المركزية].

2. **الاسـتعمالات السريرية:** يعتبر الدوبامين الدواء المختار لمعالجة الصدمة ويعطى تسريباً مستمراً، فيرفع ضغط الدم من خلال تنبيه مستقبلات β_1 في القلب لزيادة نتاجه ومسـتقبلات α_1 علـى الأوعية الدموية لزيادة المقاومـة الوعائية المحيطية. كذلـك، إنه يعـزز إرواء الكلية والمناطق الحشـوية كما وصف أعـلاه. يعزز ازدياد جريـان الدم إلى الكلية من معدل الرشـح الكبي ويسـبب إدراراً للصوديوم، وهنا يعتـبر الدوبامـين مفضلاً علـى النورأيبينفرين الذي ينقص مـن الإمداد الدموي للكلية وقد يسبب توقف عملها.

3. **التأثـيرات الضائرة:** تسـبب الجرعة المفرطة من الدوبامين نفـس تأثيرات تنبيه الودي. يستقلب بسرعة إلى حمض هوموفانيليك بواسطة COMT و MAO مما يجعل تأثيراته الضائرة (غثيان، فرط ضغط الدم، اضطراب نظم قلبي) قصيرة الأمد.

E. دوبوتامين Dobutamine

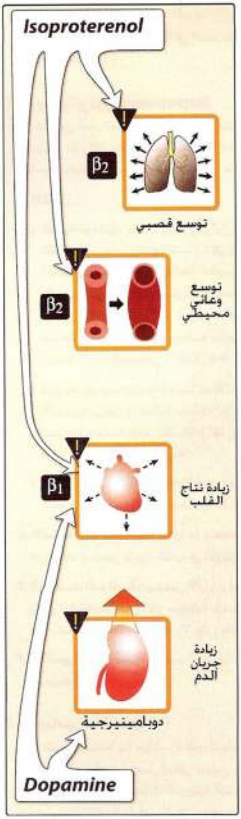
1. **الأفعال:** هو كاتيكولامين تركيبي مباشر الفعل ذو فعل مقلد لـ β_1. متوافر على شكل مزيـج عنقـودي Racemic Mixture. تمتلك أحد مزامراتـه الفراغية Stereoisomers فعالية تنبيهية. إنه يزيد سرعة القلب ونتاجه مع بعض التأثيرات الوعائية.

2. **الاسـتعمالات العلاجيـة:** يسـتعمل الدبوتامين لرفع نتاج القلـب في قصور القلب الاحتقانـي (ص 192) كما يدعم القلوصية بعـد جراحات القلب. يزيد الدواء من نتاج القلب مع تبدل قليل في سرعته ولا تزيد من متطلبات استهلاك الأكسيجن على نحـو هام من قبل عضلـة القلب، وهذا ما يميزه عن باقي الأدوية المحاكية للودي.

3. **التأثيرات الضائرة:** يجب أن يسـتعمل الدبوتامـين بحذر عن المصابين بالرجفان الأذيـني، لأنه يزيد مـن الناقلية الأذينية البطينية. باقـي التأثيرات الضائرة هي نفسها المشاهدة بالأيبينفرين. قد يتطور التحمل بالاستعمال المطول.

F. أوكسي ميتازولين Oxymetazoline

مقلد أدريني تركيبي مباشر الفعل يفعل كلاً من مستقبلات α_1 و α_2. يستعمل بشكل رئيسـي موضعياً في العين أو الأنف كمقبض وعائـي. ويوجد في الكثير من البخاخات الأنفيـة المضـادة للاحتقان قصيرة الأمـد، وكذلك في القطـرات العينية التي تعطى للتخفيـف من احمرار العين المرتبط بالسـباحة ونزلات البرد والعدسـات اللاصقة. آليـة فعله في التنبيه المباشـر لمستقبلات α المغذية لمخاطية الأنـف والملتحمة لتقليل



الشكل 13.6
الأفعال الهامة سريرياً للايزوبروتيرينول والدوبامين

جريان الدم وتخفيف الاحتقان. يمتص إلى الدوران الجهازي بغض النظر عن طريق الإعطاء وقد يسبب عصبية، وصداعاً، واضطراباً في النوم. عندما يعطى عبر الأنف قد تحدث حرقة في المخاطية الأنف وعطاس. قد يحدث احتقان مرتد بالاستعمال طويل الأمد.

G. الفينيل إفرين Phenylephrine

هو دواء أدريني تركيبي مباشر الفعل يرتبط بشكل أساسي مع مستقبلات ألفا، ويفضل مستقبلات $\alpha 1$ أكثر من $\alpha 2$. وهو ليس مشتق كاتيكولي لذلك لا يعد ركيزة لعمل COMT. إن الفينيل إيفرين مقبض للأوعية لذلك يرفع كلاً من الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي. لا يؤثر على القلب بحد ذاته ولكنه يحرض على بطء القلب الانعكاسي عند إعطائه حقناً. يستعمل غالباً موضعياً على الأغشية المخاطية للأنف وفي المحاليل العينية لتوسيع الحدقة. يعمل الفينيل إيفرين كمضاد احتقان أنفي ويسبب تقبضاً وعائياً مديداً. يستعمل الدواء لرفع ضغط الدم إنهاء نوب تسرع القلب فوق البطينية (تسرع قلب ينشأ من الوصل الأذيني البطيني والأذينة). تسبب الجرعات الكبيرة منه صداعاً بفرط ضغط الدم وعدم انتظام قلبي.

H. ميثوكسامين Methoxamine

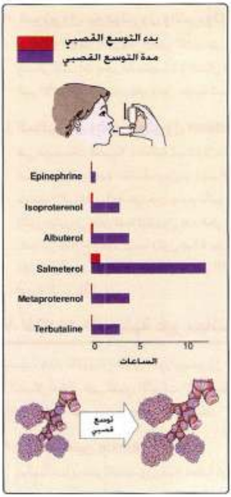
هو دواء أدريني تركيبي مباشر الفعل يرتبط بشكل رئيسي مع مستقبلات ألفا، حيث يفضل الارتباط مع $\alpha 1$. يرفع الميثوكسامين ضغط الدم من خلال تنبيه مستقبلات $\alpha 1$ في الشرينات مسبباً تقبضاً وعائياً، مما يسبب ازدياداً في المقاومة الوعائية المحيطية. وبسبب تأثيراته على العصب المبهم فإن الميثوكسامين يستعمل سريرياً لتهدئة نوب تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي. يستعمل أيضاً للتغلب على هبوط الدم خلال الجراحة التي يستعمل فيها الهالوثان كمخدر. وخلافاً لمعظم الأدوية الأدرينية الأخرى، فإن الميثوكسامين لا يميل لإحداث اضطرابات نظم قلبية الأمر الذي يعُد حساساً في التخدير العام. تتضمن تأثيراته الضائرة صداعاً بفرط ضغط الدم وإقياءات.

I. كلونيدين Clonidine

هو مقلد $\alpha 2$ يستعمل لتخفيض فرط الدم الأساسي نتيجة فعله على الجملة العصبية المركزية (ص 223). يمكن أن يستعمل لتخفيف الأعراض الناجمة عن سحب الأفيونات أو البنزوديازيبينات. يؤثر الكلونيدين مركزياً فيثبط المراكز المحركة الوعائية الودية مخفضاً بذلك التدفق الودي إلى المحيط.

J. ميتابروتيرنول Metaproterenol

على الرغم من أنه مشابه كيميائياً للايزوبروتيرنول ولكنه ليس كاتيكولامين، وهو يقاوم الأمثلة بال COMT. قد يعطى فموياً أو إنشاقاً. يؤثر الدواء على مستقبلات $\beta 2$ بشكل رئيسي فيؤثر قليلاً على القلب. يسبب الميتابروتيرنول توسعاً في القصيبات ويحسن وظيفة المسلك الهوائي. يفيد هذا الدواء كموسع قصبي في معالجة الربو وفي معاكسة التشنج القصبي (شكل 6-14).



الشكل 14.6
بدء ومدة التأثير الموسع للقصبات للمقلدات الأدرينية الإنشاقية

K. ألبوتيرول، بيربوتيرول والتيربوتالين

هي مقلدات β2 ذات فعل قصير الأمد تستعمل على نحو رئيسي كموسعات قصبية وتعطى إنشاقاً بجرعة مقيسة (الشكل 6-14). وبالمقارنة مع المقلدات الأدرينية بيتا غير الانتقائية كالميتابروتيرينول، فإنها تسبب توسعاً قصبياً مكافئاً مع تنبيه قلبي قليل.

L. السالميترول والفورموتيرول Salmeteral and Formoteral

هي موسعات قصبية انتقائية لمستقبلات β2 الأدرينية مديدة المفعول. وتعطي جرعة استنشاقية واحدة مقاسة، بجهاز إنشاق البودرة الجافة مثلاً، مفعول توسع قصبي مستمراً إلى 12 ساعة، في حين يدوم تأثير الألبويترول أقل من ثلاث ساعات. وخلافاً للفورموتيرول، فإن للساليميثرول بدء فعل متأخر (شكل 6-14). لا يوصى بإعطاء هذه العوامل كعلاج وحيد بينما تكون فعالة جداً بالمشاركة مع الستيروئيدات القشرية. كلا الدوائين هو الدواء المختار للربو الليلي عند المرضى العرضيين الذين يتناولون أدوية الربو الأخرى.

V. المقلدات الأدرينية غير مباشرة الفعل

تسبب هذه الأدوية إطلاق النورأبينفرين من النهايات قبل المشبكية أو تثبط قبطه (الشكل 6-8). فهي تقوي تأثيرات النورأبينفرين داخلي المنشأ، ولكن هذه الأدوية لا تؤثر مباشرة على المستقبلات بعد المشبك.

A. الأمفيتامين Amphetamine

غالباً ما يعتقد المدمنون عليه خطأ أن تأثيره المركزي المنبه هو الوحيد. ولكنه يزيد من ضغط الدم على نحو هام بفعل مقلد لألفا في الأوعية الدموية إضافة لتأثيرات منبهة لبيتا في القلب. تتوسط تأثيراته المحيطية من خلال حصر قبط النورابينفرين الإطلاق الخلوي للكاتيكولامينات المخزنة. لذلك يعتبر الأمفيتامين دواءً أدرينياً غير مباشر الفعل. نوقشت تأثيراته واستعمالاته في فصل منبهات الجملة العصبية المركزية (ص 119). إن تأثيراته المنبهة لـ CNS ولمشتقاته أدى لاستعماله في معالجة فرط الفعالية عند الأطفال، والنوم الانتيابي ولضبط الشهية. يجب اجتناب استعماله في الحمل بسبب تأثيراته الضائرة على تطور الجنين.

B. التيرامين Tyramine

التيرامين غير مفيد من الناحية السريرية، ولكنه يوجد في الطعام المختمر مثل الجبن الناضج وخمر Chianti (راجع مثبطات MAO، ص 145). وهو منتوج ثانوي Byproduct لاستقلاب التيروزين. في الحالة الطبيعية يتأكسد بإنزيمات MAO في السبيل الهضمي، ولكن إذا تناول المريض مثبطات MAO، فقد تحدث لديه نوب رافعة للتوتر الوعائي. كما في الأمفيتامين، يستطيع التيرامين الوصول إلى النهاية العصبية ويزيح النورأبينفرين المخزّن، حيث تؤثر الكاتيكولامينات المتحررة على المستقبلات الأدرينية.

C. الكوكايين Cocaine

يتفرد الكوكايين من بين المخدرات الموضعية بقدرته على حصر Na+/K+ ATPase المفعلة (الضرورية للقبط الخلوي للنورابينفرين) على الغشاء الخلوي للعصبون الأدريني.

ثم يتراكم النورإيبينفرين في المسافة المشبكية مما يؤدي إلى تحسين النشاط الودي وتقوية أفعال الإيبينفرين والنورإيبينفرين. لذلك، تعطي جرعات صغيرة من الكاتيكولامينات تأثيرات مضخمة جداً عند شخص يتناول الكوكايين بالمقارنة مع ما يحدث عند غيرهم. وكذلك تزيد مدة تأثير الإيبينفرين والنورإيبينفرين. وكالأمفيتامينات، يمكنها رفع ضغط الدم بأفعال مقلدة لألفا وتأثيرات منبهة لبيتا.

(لاحظ: نوقش الكوكايين كمنبه عصبي مركزي ودواء قابل للإدمان في ص 118).

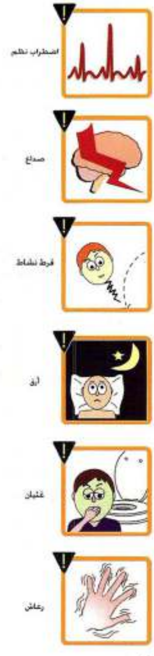
VI. المقلدات الأدرينية المزوجة الفعل

تحرض الأدوية المزوجة الفعل على إطلاق النورأيبينفرين من النهايات قبل المشبكية، وتفعيل المستقبلات الأدرينية في الأغشية بعد المشبكية.

A. الإيفدرين Ephedrine والسودوفدرين Pseudophedrine

هما قلويدان نباتيان يحضران صناعياً. يمتلكان فعلاً أدرينياً ممزوجاً. لا يطلقان النورأيبينفرين المخُزن من النهايات العصبية فقط (الشكل 6-8) وإنما أيضاً ينبهان مباشرة كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا. يتلو ذلك أفعال أدرينية متنوعة شبيهة بتلك التي تحدث بالأيبينفرين، ولكنها أقل فاعلية. كل من الدوائين ليس كاتيكول، وهما ركيزة ضعيفة لإنزيمات COMT, MAO. لذلك يمتلكان فعلاً مديداً. يمتص الدواءان بشكل جيد بالطريق الفموي وينفذان إلى الجملة العصبية المركزية، ولكن السودوفدرين أقل تأثيراً على الجملة العصبية المركزية. يطرح الإفدرين بدون تبدل في البول، أما السودوفدرين فيخضع لاستقلاب كبدي غير تام قبل أن يطرح في البول. يرفع الإيفدرين ضغط الدم الانقباضي والانبساطي من خلال تقبض الأوعية الدموية وتنبيه القلب. يسبب الأيفدرين توسعاً قصبياً ولكنه في ذلك أبطأ وأقل فاعلية من الأيبينفرين أو الأيزوبروتيرينول، ولذلك يستعمل أحياناً على نحو وقائي في المعالجة المزمنة للربو للوقاية من النوب بدلاً من معالجة النوب الحادة. يعزز الإيفدرين التقلص ويحسن الوظيفة الحركية في الوهن العضلي الوخيم، خاصة عندما يستعمل مع مضادات الكولين إستيراز (ص 50). يسبب الإيفدرين تنبيهاً خفيفاً للجملة العصبية المركزية مما يزيد اليقظة وينقص التعب ويمنع النوم، كما أنه يحسن أداء الرياضيين. استعمل الإيفدرين في معالجة الربو، وكمضاد للاحتقان الأنفي (بسبب فعله المقبض الوعائي)، ولرفع ضغط الدم. أما السودوفدرين فيستعمل بشكل رئيسي لمعالجة احتقان الأنف والجيوب واحتقان نفير أوستاش. [لاحظ: قد تناقص الاستعمال السريري للإيفدرين نتيجة توافر عوامل أفضل وأكثر فاعلية مع تأثيرات ضائرة أقل.] حُظرت المستحضرات العشبية الحاوية على الأيفدرين (وخاصة الحاوية على الإيفدرا) من قبل FDA في نيسان 2004 بسبب التفاعلات القلبية الوعائية المهددة للحياة. أما السودوفدرين فإنه يتحول إلى ميثامفيتامين بشكل غير قانوني، ولذلك فإن المنتجات الحاوية على السودوفدرين تخضع لقيود معينة ويجب أن لا تصرف إلا بوجب وصفة طبية.

تلخص الأشكال 6-15 و 6-16 و 6-17 الميزات الهامة للعوامل الأدرينية.



الشكل 15.6
بعض التأثيرات الضائرة للمقلدات الأدرينية.

النسيج	نوع المستقبل	الفعل	الأفعال المعاكسة
القلب			
• الجيب والعقدة الأذينية البطينية	β_1	↑ الذاتية	
• سبيل النقل	β_1	↑ سرعة النقل، الذاتية	مستقبلات كولينة
• الألياف العضلية	β_1	↑ التقلصية، الذاتية	مستقبلات كولينة
الألياف العضلية الملساء	β_2	توسع وعائي	مستقبلات α الأدرينية
العضلات الملساء القصبية	β_2	توسع قصبي	مستقبلات كولينة
الكلى	β_1	↑ تحرر الرينين	مستقبلات α_1 الأدرينية
الكبد	β_2	↑ استقلاب السكر، تحلل الشحوم	مستقبلات α_1 الأدرينية
النسيج الشحمي	β_3	↑ تحلل الشحوم	مستقبلات α_2 الأدرينية
العضلات الهيكلية	β_2	↑ قبط البوتاسيوم، تحلل الغليكوجين توسع شرايين العضلات الهيكلية	-
العضلة الهدبية العينية	β_2	ارتخاء	مستقبلات كولينة
السبيل الهضمي	β_2	↓ الحركية	مستقبلات كولينة
المرارة	β_2	ارتخاء	مستقبلات كولينة
العضلة المقلصة للمثانة	β_2	ارتخاء	مستقبلات كولينة
الرحم	β_2	ارتخاء	أوكسيتوسين

الشكل 6-16
ملخص لمستقبلات بيتا الأدرينية.

الاستعمالات العلاجية	نوع المستقبل	الدواء
الربو الحاد الزرق المفتوح الزاوية الصدمة التأقية في التخدير الموضعي ليزيد من فعل الخدر الموضعي	ألفا 1، ألفا 2 بيتا 1، بيتا 2	Epinephrine
معالجة الصدمة	ألفا 1، ألفا 2 بيتا 1	Norepinephrine
منبه قلبي	بيتا 1، بيتا 2	Isoproterenol
معالجة الصدمة معالجة فشل القلب الاحتقاني رافع لضغط الدم	Dopaminergic بيتا 1، ألفا 1	Dopamine
معالجة فشل القلب الاحتقاني	بيتا 1	Dobutamine
مضاد احتقان أنفي	ألفا 1	Oxymetazoline
مضاد احتقان أنفي رافع لضغط الدم معالجة تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي	ألفا 1	Phenylephrine
معالجة تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي	ألفا 1	Methoxamine
معالجة فرط ضغط الدم	ألفا 2	Clonidine
معالجة تشنج القصبات والربو	بيتا 1< بيتا 2	Metaproterenol
معالجة تشنج القصبات (قصيرة الأمد)	بيتا 2	Albuterol Pirbuterol Terbutaline
معالجة تشنج القصبات (طويلة الأمد)	بيتا 2	Salmerterol, Formoterol
منبه للجملة العصبية المركزية. يعالج به الأطفال المصابين بمتلازمة نقص الانتباه والنوم الانتيابي ويستعمل لضبط الشهية	ألفا، بيتا، CNS	Amphetamine
معالجة الربو مضاد احتقان أنفي رافع لضغط الدم	ألفا، بيتا، CNS	Ephedrine

الكاتيكولامينات

- ذات بدء فعل سريع
- مدة فعل قصيرة
- لا تعطى فموياً
- لا تنفذ الحاجز الدموي الدماغي

أمينات غير كاتيكولية

- ذات فعل طويل
- تعطى فموياً

الشكل 17.6

ملخص لاستعمالات للأدوية الأدرينية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.6. مريض عمره 68 عاماً حضر لقسم الإسعاف مصاباً بقصور قلب حاد. قررتَ أن هذا المريض يحتاج لمعالجة دوائية فورية لتحسين وظيفة القلب. أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر فائدة؟

A. Albuterol.
B. Dobutamine.
C. Epinephriue.
D. Norepinephrine.
E. Phenylephrine.

الجواب = B. يزيد الدوبوتامين من نتاج القلب بدون زيادة هامة في سرعة القلب وهذا وضع صعب في قصور القلب. لا يستعمل الأيبينفرين في قصور القلب الحاد لأنه يزيد سرعة القلب بشكل كبير. يمتلك كل من النورأبينفرين والفينيل إيفرين خصائص هامة كمنبه α1 ما يزيد ضغط الدم ويسيء لفشل القلب. لن يزيد الألبوتيرول من قلوصية القلب في القلب القاصر لكونه مقلداً انتقائياً لمستقبل β2.

2.6. أي من الأدوية التالية غالباً ما تكون موجودة في علاجات انسداد الأنف stuffiness؟

A. Albuterol.
B. Atropine.
C. Epinephriue.
D. Norepinephrine.
E. Phenylephrine.

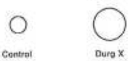
الجواب = E. يقبض الفينيل إيفرين المقلد لألفا الأغشية الخاطية الأنفية لذلك ينقص مقاومة الطرق الهوائية. يقبض أيضاً كل من الأبينفرين والنورأبينفرين الخاطيات ولكن فعلها قصير جداً. إن الألبوتيرول مقلد لـ β2 وليس له تأثير على الخاطية. يخفف الأتروبين فقط الخاطيات ولكنه لا يزيد حجم الخاطية.

3.6. أي من الأدوية التالية ينقص جريان الدم الجلدي ويزيد جريان الدم للعضلات الهيكلية وقوة وسرعة القلوصية القلبية عند إعطائه وريدياً؟

A. Epinephrine.
B. Isoproterenol.
C. Norepinephrine.
D. Phenylephrine.
E. Terbutaline.

الجواب = A ينبه الأبينفرين خارجي المنشأ كلاً من مستقبلات ألفا وبيتا على نحو متساوي ما يؤدي لتقبض الأوعية الدموية في أنسجة مثل الجلد وتوسع الأوعية الدموية الأخرى في الأنسجة مثل العضلات الهيكلية. يمتلك الأبينفرين تأثيرات إيجابية على التقلص العضلي القلبي وسرعته. إن النورأبينفرين خارجي المنشأ يقبض فقط الأوعية الدموية ويسبب تسرعاً قلبياً انعكاسياً بسبب امتلاكه خصائص منبهة أدرينية ألفا قوية. يمتلك الفينيل إيفرين تأثيرات مشابهة. الأيزوبروتيرنول ينبه مستقبلات بيتا ولا يسبب تقبض وعائي للأوعية الجلدية.

4.6. تمثل الدائرتين التاليتين قطر الحدقة في عين واحدة قبل وبعد التطبيق الموضعي للدواء X.



أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يكون الدواء X؟

A. Physostigmine.
B. Acetylcholine.
C. Terbutaline.
D. Phenylephrine.
E. Isoproterenol.

الجواب = D. الفينيل إيفرين هو الوحيد في القائمة الذي يوسع الحدقة، لأنه ينبه مستقبلات ألفا. كل من الأسيتيل كولين والفيزوستغمين يقبض الحدقة. لا تؤثر محُصرات بيتا من التيربوتالين والايزوبروتيرنول على قطر الحدقة.

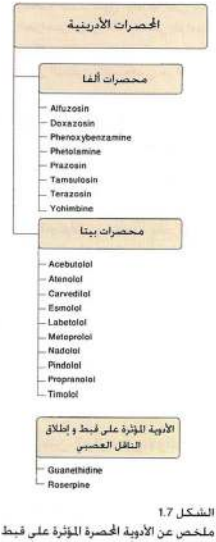
7

المعاكسات الأدرينية

Adrenergic Antagonists

I. نظرة عامة

ترتبط المعاكسات الأدرينية (التي تدعى أيضاً مُحصرات أو حالّات الودي) مع المستقبلات الأدينية ولكنها لا تسبب التأثيرات داخل الخلوية المعتادة التي تتوسطها المستقبلات. تؤثر هذه الأدوية إما على نحو عكوس أو غير عكوس بارتباطها بالمستقبل، مما يمنع تفعيله المستقبل بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ. تصنف المعاكسات الأدرينية، على نحو شبيه بالمقلدات، وفقاً إلى ألفتها نحو مستقبلات ألفا وبيتا في الجملة العصبية المحيطية. [لاحظ: المعاكسات التي تحصر مستقبلات الدوبامين هي أكثر أهمية في الجملة العصبية المركزية ولذلك ستذكر في ذلك الفصل (راجع صفحة 150)]. الأدوية المحصرة للمستقبل التي سوف تناقش في هذا الفصل ملخصة في الشكل 7-1.


الحصرات الأدرينية
محصرات ألفا
Alfuzosin
Doxazosin
Phenoxybenzamine
Phetolamine
Prazosin
Tamsulosin
Terazosin
Yohimbine
محصرات بيتا
Acebutolol
Atenolol
Carvedilol
Esmolol
Labetolol
Metoprolol
Nadolol
Pindolol
Propranolol
Timolol
الأدوية المؤثرة على قبط و إطلاق الناقل العصبي
Guanethidine
Roserpine

الشكل 1.7
ملخص عن الأدوية المحصرة المؤثرة على قبط وإطلاق الناقل العصبي

II. العوامل المُحصرة لألفا

تؤثر الأدوية المحصرة لمستقبلات ألفا الأدرينية على ضغط الدم بشكل عميق. ولأن الضبط الودي الطبيعي للأوعية يحدث بجزء كبير منه عبر أفعال مقلدة على المستقبلات ألفا الأدرينية، فإن حصر هذه المستقبلات ينقص من التوتر الودي للأوعية الدموية ويؤدي ذلك إلى تسرع قلبي ناتج عن خفض ضغط الدم. [لاحظ: أن مستقبِلات بيتا التي تتضمن مستقبلات β1 القلبية لا تتأثر بحصر ألفا]. تمتلك العوامل المحصرة لألفا مثل الفينوكسي بنزامين والفينتولامين تطبيقات سريرية محدودة.

A. الفينوكسي بنزامين Phenoxybenzamine

فينوكسي بنزامين هو دواء غير انتقائي يرتبط بشكل تكافؤي مع كل من مستقبلات ألفا 1 بعد المشبكية وألفا 2 قبل المشبكية (شكل 7-2). هذا الحصار غير قابل للعكس وغير تنافسي، والآلية الوحيدة لدى الجسم للتغلب على هذا الحصار هو بتركيب مستقبلات أدرينية جديدة، الأمر الذي يتطلب يوماً أو أكثر. لذلك تدوم أفعال الفينوكسي بنزامين حوالي 24 ساعة بعد الإعطاء الوحيد. بعد حقن الدواء يتأخر حصر المستقبلات ألفا لبضع ساعات وذلك لأنه يجب أن تخضع الجزيئة للتحول الحيوي إلى شكل فعال.

1. أفعاله

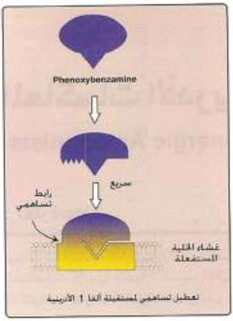
a. **تأثيرات قلبية وعائية:** بحصاره لمستقبلات ألفا يقي الفينوكسي بنزامين من التقبض الوعائي في الأوعية الدموية المحيطية بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ. يعزز نقص المقاومة المحيطية حدوث تسرع قلب انعكاسي. كذلك إن قدرته على حصار مستقبلات α2 قبل المشبكية المثبِّطة في القلب تساهم في زيادة

نتاج القلب. (لاحظ: حصر هذه المستقبلات سيؤدي إلى تحرير المزيد من النورإبينيفرين الذي ينبه مستقبلات بيتا في القلب فيزداد نتاجه.) لذلك لم يفلح الدواء في الحفاظ على ضغط دم منخفض عند مرضى ارتفاع الضغط الدم وتوقف استعماله لهذه الغاية.

b. **معاكسة الأبينفرين:** تعاكس جميع محصرات ألفا الأدرينية الأفعال المقلدة لألفا للأبينفرين، فهي توقف مثلاً فعله المقبض للأوعية، ولكنها لا تحصر التوسع الوعائي في الأسرة الوعائية الناتج عن تنبيه β. لذلك ينقص ضغط الدم الجهازي استجابة لإعطاء الأبينفرين بوجود الفينوكسي بنزامين (شكل 3-7). [لاحظ: أفعال النورأبينفرين لا تُعاكس ولكنها تتناقص وذلك لأن فعل النورأبينفرين ينقصه التأثير الهام المقلد لبيتا على الأوعية]. لا يمتلك الفينوكسي بنزامين تأثيراً على أفعال الأيزوبروتيرينول والذي هو مقلد نقي لبيتا (الشكل 3-7).

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل في معالجة ورم القواتم: الورم المفرز للكاتيكولامين من الخلايا المشتقة من لب الكظر. قبل الاستئصال الجراحي للورم، يعالج المريض بالفينوكسي بنزامين لمنع نوب فرط ضغط الدم التي قد تنجم عن حركات المنابلة على النسيج الورمي. يستعمل الدواء أيضاً في التدبير العلاجي المزمن لهذه الأورام وخاصة عندما تكون الخلايا المفرزة للكاتيكولامين منتشرة وغير قابلة للاستئصال الجراحي. يكون الفينوكسي بنزامين أو الفينتولامين فعالان أحياناً في داء رينو. ويمكن معالجة فرط المنعكسات الذاتية، والتي تؤهب لحدوث السكتة عند مرضى الشلل السفلي، بالفينوكسي بنزامين.

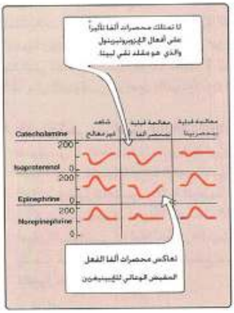
3. **التأثيرات الضائرة:** قد يسبب الفينوكسي بنزامين هبوط ضغط الدم الانتصابي Postural، وانسداد الأنف، غثيان وقياء، ويمكنه أن يثبط القذف. قد يحرض الدواء أيضاً على تسرع القلب الانعاكسي بتوسط منعكس مستقبلات الضغط، لذلك يمنع استعماله عند المصابين بنقص التروية الإكليلية.



الشكل 2.7
التعطيل التساهمي لمستقبل α1 الأدريني بالفينوكسي بنزامين.

B. الفينتولامين Phentolamine

خلافاً للفينوكسي بنزامين، ينتج الفينتولامين حصاراً تنافسياً لمستقبلات α1 و α2. يدوم فعله الدوائي حوالي أربع ساعات بعد الإعطاء الوحيد. ويسبب هبوط ضغط انتصابي ويعاكس الأبينفرين، كما يفعل الفينوكسي بنزامين. إن التنبيه القلبي والتسرع القلبي الانعكاسيين المحرضين بالفينتولامين يتواسطهما منعكس مستقبلات الضغط وحصار مستقبلات α2 للأعصاب الودية القلبية. يحرض هذا الدواء أيضاً حدوث اضطرابات نظم قلبية وألماً خناقياً ويمنع استعماله عند مرضى نقص التروية الإكليلية. يستعمل الفينتولامين في المعالجة قصيرة الأمد لورم القواتم. وحالياً نادراً ما يستعمل في معالجة العنانة (حيث يحقن في الجسم الكهفي لإحداث توسع في شرايين القضيب).

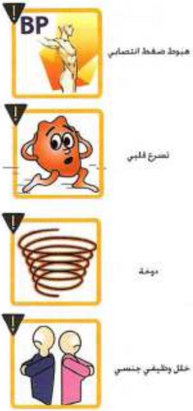


الشكل 3.7
ملخص تأثيرات المحصرات الأدرينية على تغيرات ضغط الدم المحرضة بالإيزوبروتيزول والإيبينفرين والنورأبينفرين

C. برازوسين، تيرازوسين، دوكسازوسين، ألفوزوسين، وتامسولوسين

تعُد هذه الأدوية محُصرات انتقائية تنافسية لمستقبل ألفا α1. وخلافاً للفينوكسي بنزامين والفينتولامين فإن الأدوية الثلاث الأولى تفيد في معالجة فرط ضغط الدم، بينما يستطب Tamsulosin و Alfuzosin في معالجة ضخامة البروستاتة الحميدة. يؤدي استقلابها إلى منتجات عاطلة تطرح في البول فيما عدا الدوكسازوسين الذي يظهر في البراز. ويعتبر الدوكسازوسين الأطول فعلاً من بين تلك الأدوية.

1. **التأثيرات القلبية الوعائية**: جميع هذه الأدوية تنقص المقاومة الوعائية المحيطية وتخفض ضغط الدم الشرياني بإحداث ارتخاء العضلات الملساء الشريانية والوريدية. يمتلك Tamsulasin التأثير الأقل على ضغط الدم. وخلافاً للفينوكسي بنزامين والفينتولامين تسبب هذه الأدوية تبدلات قليلة في نتاج القلب وجريان الدم الكلوي ومعدل الرشح الكبيبي.
2. **الاستعمالات العلاجية**: الأشخاص المصابون بارتفاع الضغط والذين يعالجون بأحد هذه الأدوية لا يتولد لديهم تحمل لفعله. إلا أن الجرعة الأولى من هذه الأدوية تسبب استجابة متفاقمة بهبوط الضغط الذي ينتج عنه الغشي (الإغماء). يسمى هذا الفعل تأثير الجرعة الأولى First Dose Effect. ويمكن التقليل من هذا الفعل بضبط الجرعة الأولى إلى ثلث أو ربع الجرعة الطبيعية، وبإعطاء الدواء وقت النوم. لوحظ ازدياد خطر حدوث قصور القلب الاحتقاني عند استعمال مُحصرات $\alpha1$ لوحدها في علاج فرط الضغط. تستعمل معاكسات $\alpha1$ كبديل عن الجراحة عند المصابين بضخامة البروستاتة الحميدة المصحوبة بالأعراض، حيث ينقص حصار مستقبلات ألفا من توتر العضلات الملساء في عنق المثانة والبروستاتة ويحسن جريان البول. يعد التامسولوسين المثبط الأكثر فعالية لمستقبلات α_{1A} المتواجدة في العضلات الملساء للبروستاتة، وهذه الانتقائية تجعل تأثيره على ضغط الدم أصغرياً. [لاحظ أن الفيناستيريد Finasteride والدوتاستيريد Dutasteride يثبطان 5α-reductase فيمنعان تحول التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون، وقد تمت الموافقة على استعمالهما في معالجة ضخامة البروستاتة الحميدة حيث يقللان من حجم البروستاتة (ص 309)].
3. **التأثيرات الضائرة**: قد تسبب مُحصرات $\alpha1$ دواراً ونقص الطاقة واحتقاناً أنفياً وصداعاً ونعاساً وهبوط ضغط دم انتصابياً (بدرجة أقل من تلك الملاحظة باستعمال الفينوكسي بنزامين والفينتولامين). يحدث تأثير إضافي في معاكسة فرط ضغط الدم عندما يعطى البرازوسين مع مدر أو محصر بيتا، ولذلك يكون من الضروري إنقاص جرعته. ونتيجة ميله لحبس الصوديوم والسوائل، فإن البرازوسين كثيراً ما يستعمل مع مدر بولي. لا تتأثر الوظيفة الجنسية الذكرية بشكل شديد كما هو الحال مع الفينوكسي بنزامين والفينتولامين. ولكن بحصر مستقبلات ألفا في القنوات الدافقة وإضعاف تقلص العضلات الملساء لوحظ حدوث تثبيط القذف والقذف الراجع. يلخص الشكل 4-7 بعض التأثيرات الضائرة لاستعمال محصرات ألفا.



الشكل 4.7
بعض التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة بالعوامل المحصرة لألفا الأدرينية

D. يوهيمبين Yohimbine

هو محصر انتقائي تنافسي لـ $\alpha2$ ويتواجد في لحاء شجرة اليوهيمبي ويستعمل أحياناً كمنبه جنسي. إنه يعمل على مستوى الجملة العصبية المركزية ليزيد من الجريان الودي إلى المحيط. إنه يحصر مستقبلات $\alpha2$ مباشرة وقد استعمل لتخفيف التقبض الوعائي المرافق لداء رينو. إلا أنه مضاد استطباب في الحالات العصبية المركزي والقلبية الوعائية لأنه ينبه الجهازين العصبي المركزي والقلبي الوعائي.

III. العوامل المحصرة لمستقبلات بيتا الأدرينية

إن جميع محُصرات β المتوافرة سريرياً هي معاكسات تنافسية. تعمل محُصرات بيتا غير التنافسية على كل من مستقبلات β1 و β2 بينما تحصر معاكسات بيتا القلبية الانتقائية مستقبلات β1 فقط. (لاحظ أنه لا توجد معاكسات β2 مفيدة سريرياً.) تختلف هذه الأدوية أيضاً في فعاليتها المحاكية للودي داخلية المنشأ، وفي تأثيرات العصبية المركزية وحرائكها الدوائية (الشكل 7-5). تخفض جميع محُصرات بيتا ضغط الدم عند المصابين بفرط ضغط الدم، ولا تحرض على هبوط ضغط الدم الانتصابي، بسبب المحافظة على وظيفة مستقبلات ألفا. لذلك يكون ضبط الودي الطبيعي للأوعية مُصاناً. تعتبر محصرات بيتا فعالة أيضاً في معالجة الخناق، واضطراب نظم القلب، واحتشاء العضلة القلبية، وقصور القلب الاحتقاني، والزرق بالإضافة للوقاية من صداع الشقيقة. [لاحظ: جميع أسماء محُصرات بيتا تنتهي بـ olol- ما عدا Carvedilol, Labetalol].

A. البروبرانولول Propranolol: معاكس بيتا غير الانتقائي

يُعد البروبرانولول أ نموذجاً للمعاكسات الأدرينية حيث يحُصر بيتا β1 و β2. وتتوافر مستحضرات ذات إطلاق مستمر تعطى بجرعة واحدة يومياً.

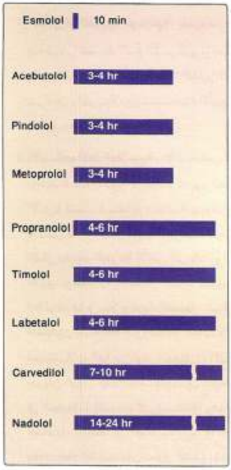
1. **أفعاله**

a. **القلبيــة الوعائيــة**: ينقـص البروبرانولول نتاج القلب، ويمتلك تأثيراً سـلبياً على التقلـص العضلي Inotropic والميقاتية Chronotropic (شـكل 7-6). يثبط مباشـرة كلاً من النشـاط الجيبي الأذيـني والأذيني البطيني. يؤدي بـطء القلب الناتج إلى تحديد الجرعة الدوائية. ينقص نتاج القلب والعمل واسـتهلاك الأكسـيجين بحصار مسـتقبلات β1: هـذه التأثيرات مفيدة في معالجـة الخناق (ص 259). تعتـبر محُصـرات بيتا فعّالة في تثبيـط اضطراب النظم القلـبي فوق البطيني، ولكنهـا غـير فعّالة عمومـاً في اضطرابات النظم البطينيـة (عدا تلك المحرضة بالتمرين).

b. **التقبض الوعائي المحيطي**: يمنع حصار مسـتقبلات بيتا توسـع الأوعية بتوسط β2 (الشكل 7-6). يؤدي تناقص نتاج القلب إلى هبوط ضغط الدم الذي يحرض على حدوث تقبض وعائي محيطي انعكاسي يؤدي إلى إنقاص جريان الدم المحيطي. إجمالاً، ثمة تناقص تدريجي بكل من ضغط الدم الانقباضي والانبسـاطي عند المصابين بفرط ضغط الدم. لا يحدث هبوط ضغط دم وضعي، بسبب عدم تأثر مستقبلات α1 الأدرينية التي تضبط المقاومة.

c. **التقبض القصبي**: يسـبب حصار β2 في الرئتين في المرضى المسـتعدين تقبضاً في العضلات الملسـاء القصبية (الشـكل 7-6) ويؤدي ذلك إلى أزمات تنفسـية عند مرضـى الداء الرئوي المُسـد المزمـن ومرضى الربو. لذلك يمنـع عند المصابين بالربو استعمال محُصرات بيتا وخاصة غير الانتقائية منها.

d. **زيـادة احتبـاس الصوديوم**: يسـبب نقص ضغط الدم تناقصـاً في الإرواء الكلوي، ينتـج عنـه ازديـاد في احتباس Na^+ وزيـادة حجم الدم (الشـكل 7-6). في بعض الحالات تميل هذه الاستجابة المعاوضة إلى رفع ضغط الدم. عند هؤلاء المرضى غالبـاً ما تشـارك محصرات بيتا مع مـدر بولي لمنع احتبـاس الصوديوم. يؤدي تثبيـط مسـتقبلات بيتـا أيضاً إلى منع إنتـاج الرينين مما يسـاهم في احتباس الصوديوم.



الشكل 7.5
الأعمار النصفية الإطراحية لبعض محصرات بيتا

e. **اضطراب استقلاب الغلوكوز:** يؤدي حصار بيتا إلى نقص تحلل الغليكوجين ونقص إفراز الغلوكاغون. لذلك عند إعطاء البروبرانولول لمرضى السكري من النمط الأول (المعتمد على الأنسولين) تجب مراقبة غلوكوز الدم، وذلك بسبب نقص سكر الدم المفرط الذي قد يحدث بعد حقن الأنسولين. توهن محصرات بيتا أيضاً الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية لنقص سكر الدم.

f. **حصر فعل الأيزوبروتيرنول:** تمتلك جميع محُصرات بيتا بما فيها البروبرانولول القدرة على حصر أفعال Isoproterenol على الجملة القلبية الوعائية. لذلك بوجود محُصر بيتا، فإن الأيزوبروتيرنول لا يسبب تناقصاً نموذجياً في متوسط الضغط الشرياني والضغط الانبساطي أو في التنبيه القلبي النموذجي (الشكل 7-3). [لاحظ: بوجود محُصر بيتا فإن الإيبينفرين لا يخفض ضغط الدم الانبساطي ولا ينبه القلب، ولكن فعله المقبض الوعائي (بتوسط مستقبلات ألفا) يبقى دون اختلال. يتوسط أفعال النورإيبينفرين على الجملة القلبية الوعائية بشكل رئيسي مستقبلات ألفا ولذلك تكون غير متأثرة].

2. التأثيرات العلاجية للروبرانول

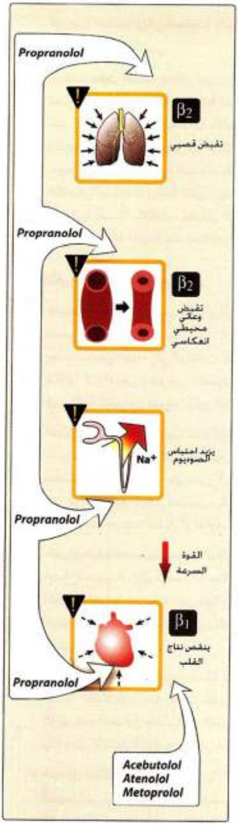
a. **فرط ضغط الدم:** يخفض البروبرانول ضغط الدم عند المصابين بفرط ضغط الدم وذلك بعدة آليات مختلفة، أهمها إنقاص نتاج القلب، إضافة إلى تثبيط تحرر الرينين من الكلية وانخفاض التنبيه الودي من الجملة العصبية المركزية.

b. **الزرق:** تعد محصرات بيتا وخاصة Timolol المطبق موضعياً فعالة في إنقاص ضغط باطن العين عند المصابين بالزرق، من خلال إنقاص إفراز الخلط المائي للعين من الجسم الهدبي. يداوم العديد من المرضى المصابين بالزرق على هذه الأدوية لسنوات، ولا تتأثر الرؤية القريبة لديهم ولا يتبدل حجم الحدقة كما يحدث بالأدوية الكولينية. ولكن لا يزال البيلوكاربين Pilocarpine يعتبر الدواء المختار في هجمه الزرق الحادة. تستعمل محُصرات بيتا فقط في المعالجة المزمنة لهذه المرض.

c. **الشقيقة:** يُعد البروبرانول فعّالاً في إنقاص نوب الشقيقة (ص 523). لمحُصرات بيتا قيمة في معالجة الشقيقة المزمنة حيث ينقص الدواء من وقوع النوب ومن شدتها. قد تكون الآلية معتمدة على حصار التوسع الوعائي المحرض بالكاتيكولامين في الأوعية الدماغية. [لاحظ: المعالجة المعتادة في النوبة هي السوماتريبتان Sumatriptan أو أدوية أخرى].

d. **فرط الدرقية:** يعُد البروبرانولول ومحُصرات بيتا الأخرى فعاّلة في تخفيف التنبيه الودي المنتشر الذي يحدث عند المصابين بفرط الدرقية. وفي فرط الدرقية الحاد (العاصفة الدرقية) تعد محًصرات بيتا منقذة للحياة لأنها تحمي ضد اضطرابات النظم الوخيمة.

e. **الذبحة الصدرية،** ينقص البروبرانولول من حاجة العضلة القلبية للأكسجين ولذلك يعتبر فعاّلاً في إنقاص الألم الصدري على الجهد الشائع في الخناق، لذلك يفيد البروبرانولول في التدبير العلاجي المزمن للذبحة المستقرة ولكنه لا يفيد في المعالجة الحادة. يزداد التحمل للتمرين المعتدل، ويقاس ذلك بتحسن مخطط



الشكل 6.7
أفعال البروبرانولول ومحصرات بيتا الأخرى.

كهربية القلب. ولكن المعالجة بالبروبرانولول لا تسمح بالتمارين الفيزيائية الشديدة كما في التنس.

f. **احتشاء عضلِ القلب:** يمتلك البروبرانول ومحُصرات بيتا الأخرى تأثيراً حامياً لعضلة القلب. وهكذا، تتم حماية المرضى الذين أصيبوا باحتشاء قلبي سابق ضد الإصابة بنوب قلبية ثانية بالاستعمال الوقائي لمحصرات بيتا. إضافة إلى ذلك يؤدي إعطاء محُصر بيتا مباشرة بعد احتشاء عضل القلب إلى إنقاص حجم الاحتشاء ويسرع الشفاء. قد تكون آلية هذه التأثيرات بحصار أفعال الكاتيكولامينات الدورانية التي تزيد من متطلبات الأكسيجين في العضلة القلبية المصابة أصلاً بالإقفار. ينقص البروبرانولول أيضاً من حدوث اضطرابات النظم المفاجئة المميتة بعد احتشاء القلب.

3. التأثيرات الضائرة للبروبرانول

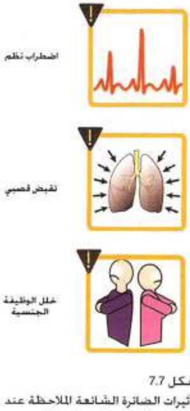
a. **تقبض القصبات:** يسبب البروبرانول تأثيراً جانبياً خطيراً جداً عند إعطائه للمصابين بالربو (الشكل 7-7). إن التقبض الآتي للعضلات الملساء القصبية يمنع دخول الهواء إلى الرئتين. لقد حدثت الوفاة اختناقاً عند مرضى الربو تناولوا الدواء على نحو غير مقصود. لذلك يجب عدم استعمال البروبرانولول في معالجة المصابين بمرض رئوي انسدادي مزمن.

b. **اضطراب النظم القلبي:** يجب عدم إيقاف محُصرات بيتا بسرعة لأنه يحرض على حدوث اضطراب نظم قلبي قد يكون شديداً. وقبل إيقافها، يجب إنقاص جرعة محصرات بيتا تدريجياً على مدى أسبوع واحد. تؤدي المعالجة المديدة بمعاكس بيتا إلى التنظيم الأعلى لمستقبل بيتا. أما عند إيقاف المعالجة، فقد تسبب زيادة المستقبلات حدوث الخناق أو تفاقم فرط ضغط الدم.

c. **خلل الوظيفة الجنسية:** بما أن الوظيفة الجنسية تحدث عند الذكر عبر تفعيل ألفا الأدرينية، فإن محصرات بيتا لا تؤثر على الدفق الطبيعي أو على وظيفة المصرة المثانية الداخلية. من جهة أخرى، يشتكي بعض الرجال من ضعف في الوظيفة الجنسية. والسبب في ذلك غير واضح وقد يكون مستقلاً عن حصار مستقبل بيتا.

d. **اضطراب الاستقلاب:** يؤدي حصار بيتا إلى تناقص تحلل الغليكوجين وتناقص إفراز الغلوكاغون. وقد يحدث نقص سكر الدم الصيامي. [لاحظ: في معالجة الربو عند المصابين بالسكري المعتمد على الأنسولين يفضل إعطاء محصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية (انظر معاكسات β_1 الانتقائية)].

e. **التداخل (التآثر) الدوائي:** إن الأدوية التي تتداخل في استقلاب البروبرانولول مثل السيمتيدين والفلوكسيتين والباروكسيتين قد تقوي من تأثيراته الخافضة لضغط الدم. وبالمقابل فإن الأدوية التي تنبه استقلابه مثل الباربيتيورات والفينتوين والريفامبين تخفف من تأثيراته.



الشكل 7.7
التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة عند الأشخاص المعالجين بالبروبرانولول

B. تيمولول ونادولول: معاكسات بيتا غير انتقائية

يحصر كل من التيمولول والنادولول أيضاً مستقبلات β_1 و β_2 الأدرينية، وهما أكثر

فاعلية من البروبرانولول. يمتلك النادولول فترة تأثير طويلة جداً (الشكل 7-5). ينقص التيمولول إنتاج الخلط المائي في العين، ويستعمل موضعياً في معالجة الزرق المزمن مفتوح الزاوية، وأحياناً في المعالجة الجهازية لفرط ضغط الدم.

C. أسيبوتولول، أتينولول، ميتوبرولول، إزمولول: معاكسات β1 انتقائية

طورت هذه الأدوية التي تحصر مستقبلات β1 الأدرينية من أجل التخلص من التأثير المقبض القصبي غير المرغوب (تأثير بيتا 2) للبروبرانولول المشاهد عند مرضى الربو. إن محصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية مثل Metoprolol, Atenolol, Acebutolol تعاكس مستقبلات β1 بجرعات أقل من 50-100ضعف من تلك المطلوبة لحصار بيتا 2 (β2). لذلك فإن الانتقائية القلبية تكون أكثر وضوحاً بالجرعات المنخفضة وتفقد بالجرعات العالية. [لاحظ: أن Acebutolol يمتلك بعض الفعالية المقلدة داخلية المنشأ].

1. **الأفعال:** تخفض هذه الأدوية ضغط الدم عند المصابين بفرط ضغط الدم وتزيد تحمل الجهد عند مرضى الذبحة (الشكل 7-6). يمتلك الإزمولول عمراً قصيراً (الشكل 7-5) بسبب استقلاب رابطة إستر، ويعطى فقط بالوريد عند الحاجة في الجراحة أو الإجراءات التشخيصية (مثلاً تنظير المثانة). وخلافاً للبروبرانولول فإن المحصرات ذات الانتقائية القلبية تكون ذات تأثير قليل نسبياً على الوظيفة الرئوية والمقاومة المحيطية واستقلاب السكاكر. يجب مراقبة مرضى الربو المعالجين بمثل هذه العوامل بعناية للتأكد من عدم تأثر الفعالية التنفسية.

2. **الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم:** تعتبر محصرات بيتا ذات الانتقائية القلبية مفيدة عند مرضى ارتفاع الضغط المترافق مع ضعف الوظيفة الرئوية. وبما أن هذه الأدوية أقل تأثيراً على مستقبلات β2 الوعائية المحيطية لذلك تكون برودة الأطراف (التأثير الجانبي الشائع بالمعالجة بمحصر بيتا) أقل تواتراً. تفيد محصرات بيتا الانتقائية القلبية في حالات ارتفاع الضغط عند السكريين المعالجين بالأنسولين أو العوامل الخافضة لسكر الدم الفموية.

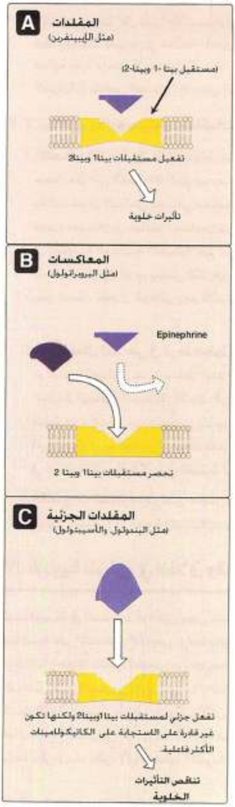
D. بيندولول وأسيبوتولول: المعاكسات ذات الفعالية المقلدة الجزئية

1. الأفعال

a. **القلبية الوعائية:** لا يعتبر البيندولول والأسيبوتولول معاكسان نقيان، إذ يمتلكان القدرة على تنبيه مستقبلات β1 و β2 على نحو ضعيف (الشكل 7-8). ويقال أنهما يمتلكان فعالية محاكية للودي داخلية المنشأ. تنبه المقلدات الجزئية هذه مستقبلات بيتا التي ترتبط بها، وكذلك فهي تثبط التنبيه بواسطة الكاتيكولامين داخلي المنشأ الأكثر فاعلية (الأبينفرين والنورإبينفرين). وتكون نتيجة هذه الأفعال المعاكسة تلاشياً أكبر في التأثير على سرعة القلب ونتاجه بالمقارنة مع محصرات بيتا التي لا تملك فعالية محاكية للودي.

b. **نقص التأثيرات الاستقلابية:** المحصرات ذات الفعالية المحاكية للودي تقلل من اضطرابات استقلاب الشحوم والكربوهيدات التي تشاهد مع باقي محصرات بيتا.

2. **الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم:** تعد محصرات بيتا ذات الفعالية المحاكية للودي ISA فعالة عند المصابين بفرط ضغط الدم مع بطء قلبي معتدل، لأن نقصان سرعة القلب أقل وضوحاً مع هذه الأدوية. وكذلك يكون استقلاب


A
المقلدات
(مثل الإبينفرين)
(مستقبل بيتا -1 وبيتا-2)
تفعيل مستقبلات بيتا1 وبيتا2
تأثيرات خلوية
B
المعاكسات
(مثل البروبرانولول)
Epinephrine
تحصر مستقبلات بيتا1 وبيتا 2
C
المقلدات الجزئية
(مثل البندولول والأسيبتولول)
تفعل جزئي لمستقبلات بيتا1وبيتا2 ولكنها تكون غير قادرة على الاستجابة على الكاتيكولامينات الأكثر فاعلية
تناقص التأثيرات الخلوية

الشكل 8.7
مقارنة المقلدات والمعاكسات والمقلدات الجزئية لمستقبلات بيتا الأدرينية

الكربوهيدرات أقل تأثراً بالأسيبوتولول والبيندولول بالمقارنة مع البروبرانولول مما يجعلهما مفيدين في معالجة المصابين بالسكري. (لاحظ: محصرات بيتا بدون فعالية ودية داخلية لا تستعمل كمضادات لاضطراب النظم نظراً لفعاليتها المقلدة الجزئية.) يلخص الجدول 7-9 بعض استطبابات محصرات بتيا.

E. لا بيتالول وكارفيديلول: معاكسات لمستقبلات α و β الأدرينية

1. **الأفعال:** اللابيتالول والكافيدولول هما محصران عكوسان لمستقبلات بيتا مع حصار متزامن لأفعال α1 الذي يسبب توسعاً وعائياً. لذلك ينقصان ضغط الدم. يختلف هذان الدواءان مع باقي محصرات بيتا التي تسبب تقبضاً وعائياً. ولذلك فهما مفيدان في معالجة المصابين بفرط ضغط الدم الذين تكون لديهم الزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية غير مرغوب بها. كما أنهما لا يؤثران على شحوم المصل أو غلوكوز الدم. ينقص الكارفيدول أيضاً من تعرض الشحوم للبيروكسيداز ومن تسمك الجدار الوعائي وهو تأثير مفيد في قصور القلب.

2. **الاستعمال العلاجي في فرط ضغط الدم:** يفيد اللابيتالول في معالجة المسنين أو السود المصابين بفرط ضغط الدم الذي يكون من غير المرغوب لديهم ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية. [لاحظ: أن مرضى فرط ضعط الدم السود لا يضبط ضغط الدم لديهم جيداً بمحُصرات بيتا]. قد يستعمل اللابيتالول كعلاج بديل عن الميثيل دوبا في معالجة فرط ضغط الدم المحرض بالحمل. يستعمل اللابيتالول أيضاً في المعالجة الإسعافية لارتفاع الضغط لأنه يخفض ضغط الدم بسرعة (ص 277).

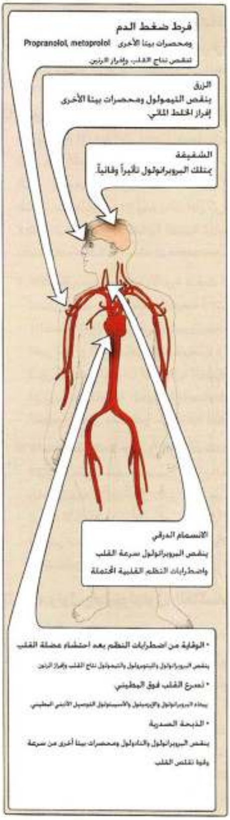
3. **التأثيرات الضائرة:** يترافق حصار α1 مع هبوط الضغط الانتصابي والدوخة. يلخص الشكل 7-10 نوعية المستقبلات واستعمالات معاكسات بيتا الأدرينرجية.

IV. الأدوية المؤثرة في إطلاق وقبط الناقل العصبي

كما لوحظ في الصفحة 119 فإن بعض المقلدات مثل الأمفيتامين والتيرامين لا تفعل مباشرة على المستقبل الأدريني، وإنما يكون فعلها غير مباشر على العصبون الأدريني بإحداثها إطلاقاً للناقل العصبي من حويصلات الخزن. وعلى نحو مماثل، تفعل بعض العوامل على العصبون الأدريني إما بالتداخل في إطلاق الناقل العصبي أو تؤثر على قبط الناقل العصبي من قبل العصب الأدريني. إلا أنه وبعد ابتكار عوامل أحدث وأكثر فعالية مع القليل من التأثيرات الجانبية فإن هذه الأدوية نادراً ما تستعمل علاجياً، وإنما ذكرت هنا نظراً لآليات فعلها المتفردة وقيمتها التاريخية.

A. الريزربين Reserpine

هو قلواني نباتي يحصر النقل المعتمد على Mg2+/ATP للأمينات الجينية الحيوية والنورأيبينفرين والدوبامين والسيروتونين من الهيولى إلى حويصلات الخزن في الأعصاب الأدرينية في جميع أنسجة الجسم، مما يسبب نضوب مستويات النورأيبينفرين في العصبون الأدريني. تضعف الوظيفة الودية عموماً بسبب نقص إطلاق النورأيبينفرين. يمتلك الدواء بدء فعل بطيء ومدة فعل طويلة، وتستمر


فرط ضغط الدم
ومحصرات بيتا الأخرى Propranolol, metoprolol
تنقص نتاج القلب وإفراز الرنين.
الزرق
ينقص التيمولول ومحصرات بيتا الأخرى
إفراز الخلط المائي
الشقيقة
يمتلك البروبرانولول تأثيراً وقائياً.
الانسمام الدرقي
ينقص البروبرانولول سرعة القلب
واضطرابات النظم القلبية المحتملة
• الوقاية من اضطرابات النظم بعد احتشاء عضلة القلب
ينقص البروبرانولول والميتوبرولول والتيمولول نتاج القلب وإفراز الرنين
• تسرع القلب فوق البطيني
يبطئ البروبرانولول والإزمولول والأسيبوتولول التوصيل الأذيني البطيني
• الذبحة الصدرية
ينقص البروبرانولول والنادولول ومحصرات بيتا أخرى من سرعة
وقوة تقلص القلب

الشكل 9.7
بعض التطبيقات السريرية لمحصرات بيتا.

تأثيراته لعدة أيام بعد إيقاف الاستعمال.

B. الغوانيثيدين Guanethidine

يعمل الغوانيثيدين على حصر إطلاق النورإيبينفرين المختزن ويزيحه من حويصلات الخزن (فيسبب زيادة عابرة في ضغط الدم). يؤدي ذلك إلى نضوب تدريجي للنورإيبينفرين من النهايات العصبية ما عدا تلك الموجودة في الجملة العصبية المركزية. يسبب الغوانيثيدين على نحو شائع هبوط ضغط انتصابي ويؤثر على الوظيفة الجنسية عند الذكر. إن فرط الحساسية للنورإيبينفرين الناجمة عن نضوب الأمين قد ينتج عنه نوب ارتفاع الضغط عند المصابين بورم القواتم.

C. الكوكايين Cocoine

على الرغم من أنه يثبط قبط النورإيبينفرين فإنه مقلد ودي، انظر المناقشة ص 78.

الاستعمالات	نوع المستقبل	الدواء
فرط ضغط الدم الزرق الشقيقة فرط نشاط الدرق الذبحة الصدرية احتشاء عضلة القلب	بيتا ـ 1 أو بيتا ـ 2	*Propranolol*
الزرق فرط ضغط الدم	بيتا ـ 1 أو بيتا ـ 2	*Nadolol* *Acebutolo*[1]
فرط ضغط الدم	بيتا ـ 1	*Esmolol* *Esmolo* *Metoprolol* *Pindolol*[1]
فرط ضغط الدم	بيتا ـ 1 أو بيتا 2	
فرط ضغط الدم فشل القلب الاحتقاني	ألفا ـ 1، بيتا ـ 1 وبيتا ـ 2	*Carvedilol* *Labetalol*

الشكل 10.7

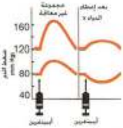
ملخص المعاكسات الأدرينية بيتا.

([1] يعد البنزولول والأسيبتولول مقلدان جزئيان)

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.7. يظهر هذا المخطط التبدلات في ضغط الدم الناجمة عن إعطاء الأبينفرين وريدياً قبل وبعد الدواء x غير المعروف.



أي من الأدوية يمكن أن يكون الدواء x؟

A. Atropine.

B. Phenylephrine.

C. Physostigmine.

D. Prazosin.

E. Propranolol.

الجواب الصحيح = D. جرعة الأبينفرين ترفع من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي ولكن لأن الأبينفرين يوسع بعض الأسرة الوعائية ويقبض الأخرى فإنه الزيادة في الضغط الانبساطي ليست كبيرة. هناك زيادة كبيرة في ضغط النبض. يمنع محصر ألفا مثل البرازوسين التأثيرات المقبضة المحيطية للأبينفرين دون أن يعاكس تنبيه β2 الموسع للأوعية فينتج عن ذلك تناقص ملحوظ في الضغط الانبساطي مع ازدياد طفيف في الضغط الانقباضي نتيجة ازدياد نتاج القلب. تعرف هذه الظاهرة بمعاكسة الأبينفرين وتميز تأثير محصرات ألفا على التأثيرات القلبية للأبينفرين. لا تملك الأدوية الأخرى فعالية محُصرة لألفا ولذلك لا تستطيع إنتاج هذا التداخل

2.7. مريض عمره 38 عاماً بدأ مؤخراً بمعالجة أحادية الدواء من أجل ارتفاع ضغط خفيف. اشتكى بزيارته الحديثة إلى العيادة من تعب وعدم قدرة على إتمام لعب ثلاث جولات من التنس. أي من الأدوية التالية أكثر احتمالاً أن يكون قد تناولها لمعالجة فرط ضغط الدم؟

A. Albuterol.

B. Atenolol.

C. Ephedrine.

D. Phentolamine.

E. Prazosin.

الجواب الصحيح = B - الأتينولول هو معاكس β1 وفعال في خفض ضغط الدم عند مرضى ارتفاع الضغط. تتضمن تأثيراته الجانبية التعب وعدم تحمل الجهد. Albuterol والإيفدرين ليسا من أدوية خفض ضغط الدم. إن الفينتولامين والبرازوسين هما من الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم ولكن التأثيرات الجانبية لمعاكسات ألفا لا تتضمن هذه الأعراض.

3.7. مريض مصاب بالربو عمره ستون عاماً، أتى للعيادة للفحص ولشكاياته من صعوبة في البدء بالتبول. بين الفحص الفيزيائي بأن ضغط دمه 100/160 ميلي متر زئبقي مع ضخامة خفيفة في البروستات. أي من الأدوية التالية سوف تفيد في معالجة هاتين الحالتين؟

A. Doxazosin.

B. Labetalol.

C. Phentolamine.

D. Propranolal.

E. Isoproternol.

الجواب الصحيح = A. الدوكسازوسين هو محصر α1 تنافسي بخفض ضغط الدم إضافة لإحصاره مستقبل ألفا في العضلات الملساء لعنق المثانة والبروستاتة فيحسن من جريان البول. يعتبر اللابيتالول والبروبرانولول فعالان في معالجة فرط ضغط الدم ولكن يمنع استعمالها عند مرضى الربو ولن يحسنا جريان البول. يملك الفينتولامين العديد من التأثيرات الضائرة التي تمنع من استعماله كخافض ضغط. الأيزوبروتيرينول مقلد بيتا و لا يستخدم كخافض لضغط الدم ولا يؤثر على وظيفة التبول.

8

معالجة الأدواء التنكسية العصبية

I. نظرة عامة

تقوم معظم الأدوية التي تؤثر على الجملة العصبية المركزية بفعلها عبر تغيير بعض الخطوات في عملية النقل العصبي. قد تفعل الأدوية المؤثرة على الجملة العصبية المركزية في الطريق قبل المشبك عن طريق التأثير على إنتاج أو اختزان أو تحرير أو إنهاء الفعل النواقل العصبية. العوامل الأخرى قد قد تفعّل أو تحصر المستقبلات ما بعد المشبك. يعرض هذا الفصل ملخصاً عن الجملة العصبية المركزية مع التركيز على النواقل العصبية التي تتدخل في أفعال أدوية الجملة العصبية المركزية المفيدة سريرياً. تفيد هذه المفاهيم في فهم إمراضية ومعالجة داء باركنسون وداء ألزهايمر وهما المرضان من أمراض التنكس العصبي اللذان يستجيبان للمعالجة الدوائية (الشكل 1-8).

الأدوية المضادة لداء باركنسون

- Amantadine
- Apomorphine
- Benzotropine
- Biperiden
- Bromocriptine
- Carbidopa
- Entacapone
- Levodopa
- Pramipexole
- Rasagiline
- Ropinirole
- Rotigotine
- Selegiline (Deprenyl)
- Tolcapone
- Trihexyphenidyl

الأدوية المضادة لداء الزهايمر

- Donepezil
- Galantamine
- Memantine
- Rivastigmine
- Tacrine

الشكل 1.8
ملخص للعوامل المستعملة في معالجة داء باركسنون وداء ألزهايمر.

II. النقل العصبي في الجملة العصبية المركزية

الوظيفة الرئيسية للعصبونات في الجملة العصبية المركزية هي مشابهة في عدة مجالات لتلك للجهاز العصبي الذاتي المذكورة في الفصل 3. مثلاً، يستخدم نقل المعلومات في الجملة العصبية المركزية وفي المحيط تحرير النواقل العصبية التي تنتشر عبر المسافة المشبكية لترتبط مع مستقبلات خاصة في العصبون ما بعد المشبك. وفي كلا الجهازين، يثير التعرف على النواقل العصبية من قبل غشاء المستقبل في العصبون ما بعد المشبك حدوث تغيرات داخل خلوية. ولكن توجد العديد من الاختلافات الرئيسية بين العصبونات في الجهاز العصبي المحيطي المستقل وبين عصبونات الجملة العصبية المركزية. إن دارات الجملة العصبية المركزية هي أكثر تعقيداً من تلك التي في الجهاز العصبي المستقل وعدد مشابك الجملة العصبية المركزية هو أكبر بكثير. وخلافاً للجهاز العصبي المحيطي المستقل، تحوي الجملة العصبية المركزية شبكة قوية من العصبونات المثبطة والتي تقوم بفعلها باستمرار في تنظيم معدل النقل العصبي. بالإضافة لذلك تتواصل الجملة العصبية المركزية باستخدام أكثر من عشر (وربما خمسين) نواقل عصبية مختلفة. بالمقابل يستخدم الجهاز العصبي المستقل فقط اثنين من النواقل العصبية البدائية: الأسيتيل كولين والنورإبينفرين. الشكل 2-8 يصف بعض أهم النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية.

الناقل العصبي		التأثيرات خلف (بعد) المشبكية.
	Acetylcholine	استثاري: يشارك في التيقظ الذاكرة قصيرة الأمد والتعلم والحركة
أمينات بيولوجية المنشأ	Norepinephrine	استثاري: يكتنف التيقظ، وتنظيم المزاج والقلب والأوعية.
	Dopamine	استثاري: يكتنف الانفعال ومراكز الثواب والتحكم بالحركة.
	Serotonin	استثاري: سلوك الإطعام، ضبط حرارة الجسم، تعديل السبل الحسية، بما فيها مستقبلة الألم، تنظيم المزاج والانفعال والنوم واليقظة.
أحماض أمينية	GABA	تثبيطي: يزيد دخول شوارد الكلور إلى العصبونات بعد المشبكية مسبباً فرط استقطاب. يتواسط على نحو رئيسي كوامن بعد مشبكية تثبيطية.
	Glycine	تثبيطي: يزيد دخول شوارد الكلور إلى العصبونات بعد المشبكية مسبباً فرط استقطاب..
	Gutamate	استثاري: يتواسط دخول Na^+ استثاري إلى العصبون بعد المشبكي.
الببتيدات العصبونية	Substance P	استثاري: يتواسط مستقبله الألم (الألم) ضمن الحبل الشوكي.
	Met-enkephalin	مثبط عموماً: يتواسط التسكين بالإضافة للتأثيرات الجهازية العصبية المركزية الأخرى

الشكل 2.8

يلخص بعض أفعال النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية

III. الكمونات المشبكية

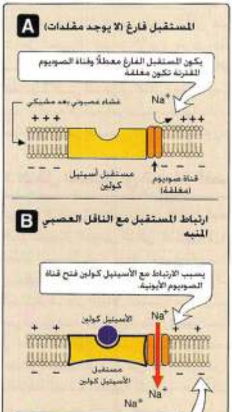
في الجملة العصبية المركزية ترتبط المستقبلات في معظم المشابك بأقنية شاردية. وهكذا فإن ارتباط النواقل العصبية بمستقبلات الغشاء ما بعد المشبك يؤدي إلى فتح سريع ولكنه عابر للقنوات الشاردية. تسمح الأقنية المفتوحة لشوارد خاصة بالعبور داخل أو خارج الغشاء الخلوي تبعاً لمدروجات تراكيزها. هذه التغيرات الناتجة في البنية الشاردية عبر غشاء العصبون تبدل الكمون بعد المشبكي مسببة نزع استقطاب أو فرط استقطاب الغشاء ما بعد المشبك، اعتماداً على شوارد محددة تتحرك وتبعاً لاتجاه حركتها.

A. الطرق المنبهة

يمكن أن تصنف النواقل العصبية كمنبهة أو مثبطة اعتماداً على طبيعة الفعل الذي تنتجه. يسبب تنبيه العصبونات المنبهة حركة للشوارد والتي تؤدي إلى زوال استقطاب الغشاء ما بعد المشبك. تولد كمونات الفعل ما بعد المشبكية المنبهة عن طريق الآتي: ١) يسبب تنبيه العصبونات المنبهة إطلاق جزيئات الناقل العصبي مثل النورإيبينفرين أو الأستيل كولين والتي ترتبط بمستقبلات على الغشاء الخلوي ما بعد المشبك، وهذا يسبب زيادة عابرة في نفوذية شوارد الصوديوم. ٢) يسبب تدفق شوارد الصوديوم إلى الداخل زوال استقطاب ضعيف أو كمون ما بعد مشبكي منبه والذي سينقل الكمون بعد المشبك إلى عتبته المطلقة. ٣) إذا ازداد عدد العصبونات المفعِّلة المنبِّهة ستطلق المزيد من النواقل العصبية المنبهة، يسبب ذلك زوال استقطاب الخلية ما بعد المشبك ليتجاوز العتبة، وهكذا تتولد كمونات فعل حسب مبدأ كل-شيء-أو-لا-شيء all-or-none.

B. الطرق المثبطة

يسبب تنبيه العصبونات المثبطة تحرك الشوارد مسببة فرط استقطاب الغشاء ما بعد المشبك، تولد هذه الكمونات مابعد المشبكية المثبطة عن طريق الآتي: ١) تنبيه العصبونات المثبطة يطلق جزيئات النواقل العصبية مثل غاما أمينو بوتيريك أسيد GABA أو الغليسين والتي ترتبط بمستقبلات في غشاء الخلية ما بعد المشبك، وهذا يسبب زيادة عابرة في نفوذية شوارد محددة مثل شوارد الكلور والبوتاسيوم.


A المستقبل فارغ (لا يوجد مقلدات)
يكون المستقبل الفارغ معطلاً وقناة الصوديوم المقترنة تكون مغلقة
Na^+
غشاء عصبوني بعد مشبكي
+ + +
+ + +
– – –
– – –
مستقبل أسيتيل كولين
قناة صوديوم (مغلقة)
B ارتباط المستقبل مع الناقل العصبي المنبه
يسبب الارتباط مع الأسيتيل كولين فتح قناة الصوديوم الأيونية.
الأسيتيل كولين
Na^+
مستقبل الأسيتيل كولين
Na^+
Na^+
دخول الصوديوم ينزع استقطاب الخلية ويزيد استثارتها

الشكل 3.8

ارتباط الناقل العصبي المنبه (الأسيتيل كولين) يسبب زوال استقطاب العصبون.

2) يسبب تدفق شوارد الكلور إلى الداخل وشوارد البوتاسيوم إلى الخارج فرط استقطاب ضعيفاً أو كموناً بعد مشبكي مثبطاً والذي يبعد الكمون ما بعد المشبكي عن بلوغ العتبة وهذا ينقص يمنع توليد كمونات الفعل. (انظر الشكل 8-4 كمثال عن السبيل المثبط.)

C. التأثيرات المختلطة للكمونين ما بعد المشبكيين المنبه والمثبط

تتلقى معظم عصبونات الجملة العصبية المركزية واردا من الكمون ما بعد المشبك المنبه والمثبط وهكذا فإن نماذج مختلفة عديدة من النواقل العصبية قد تعمل على نفس العصبون، ولكن كلاً منها يرتبط بمستقبله الخاص. ينجم الفعل النهائي عن مجموع الأفعال الفردية للنواقل العصبية المتنوعة على العصبون. النواقل العصبية ليست موزعة في كل مكان من الجملة العصبية المركزية وإنما تتوضع في عناقيد محددة من العصبونات التي تتشابك محاورها مع مناطق خاصة في الدماغ. وهكذا تبدو معظم السبل العصبية وكأنها مشفرة كيميائياً وهذه فرصة كبيرة للتنظيم الانتقائي لسبل عصبية محددة.

IV. الأدواء التنكسية العصبية

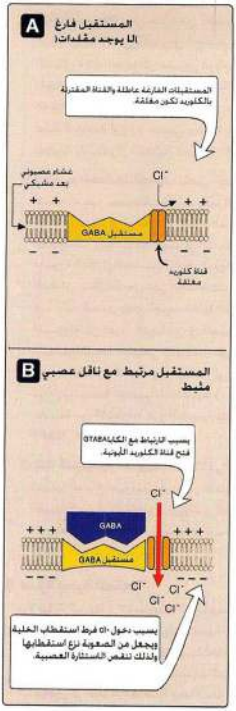
تتضمن الأدواء التنكسية العصبية في الجملة العصبية المركزية: داء ألزهايمر، داء باركنسون، داء هنتغتون والتصلب الجانبي الضموري. تتميز هذه الأمراض المخربة بضياع مترق لعصبونات محددة في مناطق منفصلة في الدماغ وينجم عنها اضطرابات مميزة في الحركة أو الفهم أو كلاهما. مثلاً، يتميز داء ألزهايمر بضياع في العصبونات الكولينية في نواة Maynert القاعدية، بينما يترافق داء باركنسون بضياع في العصبونات الدوباميزجية في المادة السوداء. المرض الأكثر انتشاراً من بين هذه الأمراض هو داء ألزهايمر والذي يصيب 4 ملايين شخص في عام 2000، ويتوقع أن يزداد عدد حالات الإصابة بازدياد نسبة الأشخاص المتقدمين بالسن في التعداد السكاني.

V. لمحة عن داء باركنسون

هو داء عصبي مترق للحركة العضلية تتميز برجفانات وصلابة عضلية أو صمل، بطء الحركة (بطء ابتداء وتنفيذ الحركات الإرادية)، واضطرابات في الوضعية والمشية. معظم الحالات تصيب الأشخاص فوق عمر 65 سنة حيث تكون نسبة الحدوث بينهم إصابة واحدة لكل 100 شخص.

A. الإمراضية

سبب داء باركنسون غير معروف في معظم الحالات. يرتبط حدوثه بتخرب العصبونات الدوبامينية في المادة السوداء الذي يؤدي إلى تناقص أفعال الدوبامين في الجسم المخطط، وهما جزءان من منظومة العقدة القاعدية في الدماغ التي تشارك في السيطرة الحركية. يستدل على فقدان عصبونات الدوبامين بتلاشي قبط طلائع الدوبامين في تلك المنطقة ويظهر ذلك باستخدام الرسم الطبقي بالإصدار البوزيتروني ومشابه الدوبامين فلورودوبا (الشكل 8-5). لا تلعب العوامل الوراثية دوراً مسيطراً في إمراضية داء باركنسون بالرغم من أنها قد تؤثر بعض الشيء على قابلية الأشخاص للإصابة.


A
المستقبل فارغ
(لا يوجد مقلدات(
المستقبلات الفارغة عاطلة والقناة المقترنة بالكلوريد تكون مغلقة
غشاء عصبوني بعد مشبكي
Cl⁻
+ +
+ +
مستقبل GABA
− −
− −
قناة كلوريد مغلقة
B
المستقبل مرتبط مع ناقل عصبي مثبط
يسبب الارتباط مع الـGTABA الكابا فتح قناة الكلوريد الأيونية.
Cl⁻
GABA
+ + +
+ + +
مستقبل GABA
− − −
− − −
Cl⁻
Cl⁻
Cl⁻
Cl⁻
يسبب دخول Cl- فرط استقطاب الخلية ويجعل من الصعوبة نزع استقطابها ولذلك تنقص الاستثارة العصبية.

الشكل 4.8
الارتباط مع الناقل العصبي المثبط حمض الغابا أمينوبوتيريك (GABA) يسبب فرط استقطاب العصبون.

1. **المادة السوداء:** هي جزء من الجهاز خارج الهرمي وهي مصدر العصبونات الدوبامينية التي تنتهي في الجسم المخطط (العصبونات الملونة بالأحمر في الشكل 8-5). يصنع كل عصبون دوباميني آلاف الاتصالات المشبكية مع الجسم المخطط الجديد وبذلك فهو ينظم فعالية عدد كبير من الخلايا. هذه الاستطالات الدوبامينية من المادة السوداء تفعل بشكل مقوٍ أكثر من فعلها كاستجابة لحركات عضلية خاصة أو وارد حسي. وهكذا يبدو الجهاز الدوباميني وكأنه يعمل كداعم للمقوية ولاستمرار الفعالية الحركية أكثر من المشاركة في حركات محددة.

2. **الجسم المخطط الجديد:** يتصل الجسم المخطط الجديد بشكل طبيعي بالمادة السوداء عبر عصبونات (لونت بالبرتقالي في الشكل 8-5) تفرز الناقل العصبي المثبط (غابا) في نهاياتها في المادة السوداء. وبدورها ترسل خلايا المادة السوداء عصبونات (لونت بالأحمر في الشكل 8-5) راجعة إلى الجسم المخطط الجديد مفرزة للناقل العصبي المثبط الدوبامين في نهاياتها. يعمل هذا السبيل المثبط التبادلي بشكل طبيعي على الحفاظ على درجة من التثبيط في منطقتين منفصلتين. في داء باركنسون يؤدي تخرب خلايا المادة السوداء إلى تنكس في النهايات العصبية المسؤولة عن إفراز الدوبامين في الجسم المخطط الجديد، وهكذا ينخفض التأثير المنظم المثبط الطبيعي للدوبامين على العصبونات الكولينية في الجسم المخطط الجديد بشكل ملحوظ، ويؤدي هذا إلى فرط إنتاج أو فرط فعالية نسبية للأستيل كولين بواسطة العصبوانات المنبهة (الملونة بالأخضر في الشكل 8-5)، وهذا يطلق سلسلة من الإشارات غير الطبيعية تؤدي فقدان السيطرة على الحركات العضلية (الشكل 8-5).

3. **الباركنسونية الثانوية:** تنتج الأعراض الباركنسونية بشكل قليل التواتر عن التهاب الدماغ الفيروسي أو بعض الآفات الوعائية الصغيرة المتعددة. إن أدوية مثل الفينوثيازين أو الهالوبيريدول والتي تأثيرها الدوائي الرئيسي حصر مستقبلات الدوبامين في الدماغ قد تسبب أعراضاً باركنسونية، ولذلك يجب ألا تستخدم عند مرضى داء باركنسون.

B. استراتيجية المعالجة

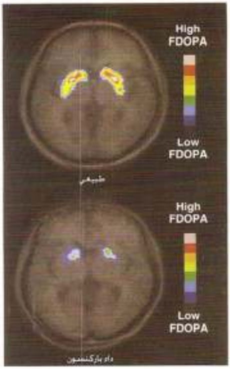
بالإضافة إلى وفرة العصبونات الدوبامينية المثبطة في الجسم المخطط الجديد فإنه أيضاً غني بالعصبونات الكولينية المنبهة والتي تعاكس فعل الدوبامين (الشكل 8-6). تعكس معظم الأعراض الباركنسونية اختلال التوازن بين العصبونات الكولينية المنبهة والعدد الكبير المتناقص من العصبونات الدوبامينية المثبطة. تهدف المعالجة إلى استعادة الدوبامين في العقدة القاعدية ومعاكسة التأثير المنبه للعصبونات الكولينية، وإعادة التوازن بين الأستيل كولين والدوبامين الصحيح. ولأن المعالجة طويلة الأمد بالليفودوبا Levodopa محدودة بسبب التموجات في الاستجابة العلاجية، فقد وضعت استراتيجيات للمحافظة على مستويات الدوبامين في الجملة العصبية المركزية بقدر المستطاع.

VI. الأدوية المستعملة في داء باركنسون

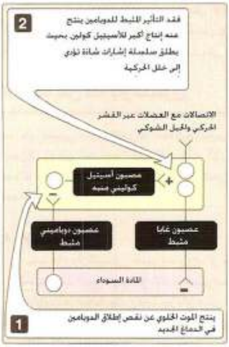
تعطي الأدوية الحالية راحة مؤقتة من الأعراض ولكنها لا توقف التنكس العصبي أو تعكسه.

Levodopa- carbidopa .A

هو طليعة استقلابية للدوبامين (الشكل 8-7) ويستعيد النقل العصبي الدوباميني في الجسم المخطط بتحسين تركيب الدوبامين في العصبونات السليمة في المادة السوداء.


High FDOPA
Low FDOPA
طبيعي
High FDOPA
Low FDOPA
داء باركنسون

الشكل 5.8
يظهر التصوير البوزتيروني للدماغ اختلاف مستويات فلورودوبا بين المصابين وغير المصابين بداء باركنسون.


2
فقد التأثير المثبط للدوبامين ينتج عنه إنتاج أكبر للأستيل كولين بحيث يطلق سلسلة إشارات شاذة تؤدي إلى خلل الحركية
الاتصالات مع العضلات عبر القشر الحركي والحبل الشوكي
عصبون أستيل كوليني منبه
+
−
عصبون دوباميني مثبط
عصبون غابا مثبط
المادة السوداء
−
1
ينتج الموت الخلوي عن نقص إطلاق الدوبامين في الدماغ الجديد

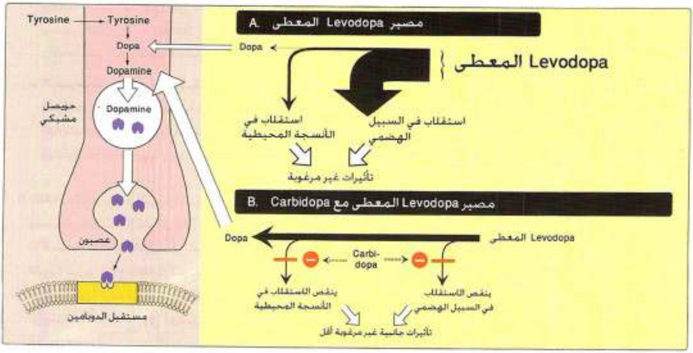
الشكل 6.8
دور المادة السوداء في داء باركنسون.
DA= دوبامين.
GABA= حمض الغابا أمينوبوتيريك.

في الـداء المبكر يكون عـدد العصبونات الدوبامينية المتبقية في المادة السـوداء (وهو بشـكل نموذجي 20%) كافياً لانقلاب Levodopa إلى دوبامين، ولذلك تكون الاستجابة العلاجية ثابتة في المرضى الجدد الذي نادراً ما يشـكون من أن الدواء يفقد فعاليته. ولكـن لسـوء الحظ، ينخفض عـدد العصبونات مع مرور الوقـت ويبقى عدد أقل من الخلايـا قـادراً على أخـذ الليفودوبا الدوائـي وتحويله إلى دوبامين مـن أجل خزنه وإطلاقه لاحقاً. وكنتيجة لذلك تتطور تموجات في السيطرة الحركية. إن الراحة التي يسببها ليفودوبا هي راحة عرضية وتستمر فقط طالما كان الدواء موجوداً في العضوية.

1. آلية الفعل

a. **Levodopa**: لأن الباركنسـونية تنتج من عدم كفاية الدوبامين في مناطق محددة مـن الدماغ فقد أجريت محـاولات لمعالجة عوز الدوبامين. الدوبامين بحد ذاته لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي ولكن طليعته Levodopa تُنقل بشـكل فاعل إلى داخـل الجملة العصبيـة المركزية وتتحول لى دوبامين في الدماغ (الشـكل 7-8). يتطلـب الامر جرعـات عالية مـن Levodopa لأن كثيراً من يتحـول إلى دوبامين بتأثـير دويـا دي كاربوكسـيلاز في المحيط مؤديـة إلى تأثـيرات جانبية تتضمن غثياناً وإقياء ولانظميات قلبية وانخفاضاً في الضغط الشرياني.

b. **Carbidopa**: يمكن تعزيز تأثيرات Levodopa على الجملة العصبية المركزية بشـكل كبير بإعطاء Carbidopa وهو مثبط لإنزيم دوبا ديكاربوكسيلاز ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي. ينقص Carbidopa استقلاب Levodopa في السبيل المعدي المعوي والنسج المحيطية، وهكذا يزيد من توافر Levodopa في الجملة العصبية المركزية، بالإضافـة إلى أن Carbidopa يخفـض جرعـة Levodopa المطلوبة بـ 4 أو 5 مرات وكنتيجة لذلك تنقص شدة التأثيرات الجانبية للدوبامين المتشكل محيطياً.


Tyrosine
Tyrosine
Dopa
Dopamine
حويصل مشبكي
Dopamine
عصبون
مستقبل الدوبامين
A. مصير Levodopa المعطى
Dopa
Levodopa المعطى
استقلاب في الأنسجة المحيطية
استقلاب في السبيل الهضمي
تأثيرات غير مرغوبة
B. مصير Levodopa المعطى مع Carbidopa
Dopa
Levodopa المعطى
Carbi-dopa
ينقص الاستقلاب في الأنسجة المحيطية
ينقص الاستقلاب في السبيل الهضمي
تأثيرات جانبية غير مرغوبة أقل

الشكل 7.8
تخليق الدوبامين اعتباراً من الليفودوبا في غياب وحضور الكاربيدوبا. المثبط للدوبامين ديكاربوكسيلاز في الأنسجة المحيطية.

2. **الأفعال:** ينقص Levodopa الصّمل والرجفانات والأعراض الأخرى للباركنسونية.

3. **الاستعمالات العلاجية:** إن Levodopa مع Carbidopa هو دواء قوي وفعال متوفر حالياً لمعالجة داء باركنسون. وتقريباً لدى ثلثي مرضى داء باركنسون المعالجين بـ Carbidopa–Lovodope تنقص شدة المرضى في السنين القليلة الأولى من المعالجة بشكل كبير. يطور المرضى بعد ذلك بشكل نموذجي انخفاضاً في الاستجابة بين السنة الثالثة والخامسة من المعالجة.

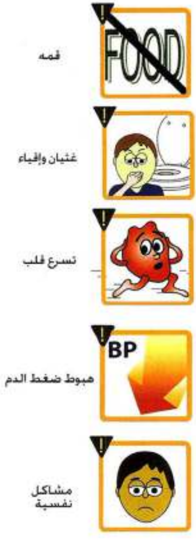
4. **الامتصاص والاستقلاب:** يمتص الدواء بسرعة من الأمعاء الدقيقة (عندما تكون خالية من الطعام). يملك Levodopa عمراً حيوياً قصيراً جداً (1-2 ساعة) مما يسبب تموجات في التركيز البلاسمي، وهذا قد يحدث تموجاً في الاستجابة الحركية (مرتبطة بالتركيز البلاسمي لليفودوبا) أو قد يُحدث ظاهرة on–off الأكثر إزعاجاً (غير مرتبطة مباشرة بالتركيز البلاسمي لليفودوبا). قد يسبب التموج الحركي فقداناً مفاجئاً للحركية الطبيعية ورجفاناً ومعصاً عضلياً وبطء أو قلة الحركة. يتداخل تناول الوجبات وخاصة ذات المحتوى البروتيني العالي مع نقل Levodopa إلى الجملة العصبية المركزية، حيث تنافس الحموض الأمينية الطبيعية (كاللوسين والأيزولوسين) Levodopa في الامتصاص من الأمعاء والنقل عبر الحاجز الدموي الدماغي، ولذلك يجب أن يؤخذ Levodopa على معدة فارغة بشكل نموذجي 45 دقيقة قبل الوجبة. كما يجب أن يتم إيقاف الدواء تدريجياً.

5. **التأثيرات غير المرغوبة**

a. **التأثيرات المحيطية:** قد يحدث القهم والغثيان والإقياء بسبب تنبيه مركز تحريض الإقياء في البصلة (الشكل 8-8). ينتج بطء القلب وخوارج الانقباض البطينية من الفعل الدوباميني على القلب. ويمكن أن يتطور أيضاً هبوط الضغط الشرياني. يسبب التأثير الأدريني على القزحية اتساع الحدقة، وفي بعض الأشخاص قد يسبب اعتلال الدم وتفاعلاً إيجابياً في اختبار كومبس. يصبح كل من البول واللعاب بني اللون بسبب الصباغ الميلايني الناتج عن آكسدة الكاتيكولاأمينات.

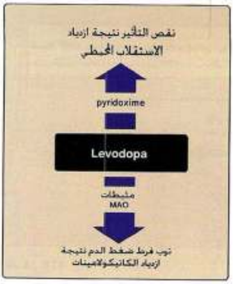
b. **التأثيرات على الجملة العصبية المركزية:** قد تحدث هلوسات بصرية أو سمعية وحركات لا إرادية غير طبيعية (عسر الحركة) وهي تأثيرات معاكسة للأعراض الباركنسونية وتعكس فرط فعالية الدوبامين على المستقبلات في العقدة القاعدية. يستطيع Levodopa أيضاً أن يسبب تغيرات في المزاج، اكتئاب، ذهان، وقلق.

6. **التداخلات:** يزيد البيردوكسين (فيتامين B6) التحول المحيطي لـ Levodopa ويخفض فعاليته (الشكل 8-9). إن التطبيق المتلازم لـ Levodopa مع مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين مثل الفينيلزين يستطيع أن يسبب نوبة ارتفاع ضغط نتيجة تعزيز إنتاج الكاتيكولامينات، لذلك يجب توخي الحذر عند إعطائهما معاً. في كثير من المرضى الذهان تتفاقم الأعراض بسبب Levodopa ربما نتيجة لبناء الأمينات الأساسية. وفي مرضى الزرق قد يسبب الدواء زيادة في ضغط باطن العين، يجب أن يراقب المرضى القلبيون بحذر بسبب احتمال تطور لانظيمات قلبية. عموماً، يمنع استعمال مضادات الذهان عند المصابين بداء باركنسون لكونها تحصر مستقبلات الدوبامين تنتج بحد ذاتها متلازمة باركنسونية. إلا



الشكل 8.8
التأثيرات الضائرةلـ Levodopa.

أنه يمكن إعطاء جرعات منخفضة من مضادات الذهان 'غير النموذجية' لمعالجة الأعراض الذهانية المحرضة بواسطة ليفودوبا.


نقص التأثير نتيجة ازدياد الاستقلاب المحيطي
pyridoxime
Levodopa
مثبطات MAO
نوب فرط ضغط الدم نتيجة ازدياد الكاتيكولامينات

الشكل 9.8
تداخلات بعض الأدوية مع الليفودوبا.

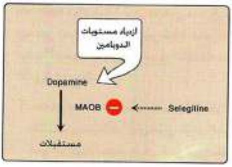
B. Selegiline و Rasagiline

يدعى Selegiline أيضاً deprenyl، وهو يثبط بشكل انتقائي مونوأمينوأوكسيداز B (الذي يستقلب الدوبامين) بجرعاته المنخفضة إلى المتوسطة، ولكنه لا يثبط مونوأمينوأوكسيداز A (الذي يستقلب النورابينفرين) إلا إذا أعطي بجرعات فوق الموصى بها حيث يفقد عندئذ انتقائيته. وبإنقاصه لاستقلاب الدوبامين فإنه يزيد مستوياته في الدماغ (الشكل 8-10)، وبذلك فهو يعزز فعل Levodopa عندما يعطيان معاً. ينقص Selegiline بشكل كبير الجرعة المطلوبة من Levodopa. وخلافاً لمثبطات مونوأمينوأوكسيداز غير الانتقائية، فإن Selegiline بجرعاته المنصوح بها يملك قابلية قليلة لإحداث نوبة ارتفاع ضغط شرياني، ولكنه إذا طبق بجرعات عالية فإن انتقائيته تضيع ويتعرض المريض لخطر لارتفاع الضغط الشديد. (لاحظ: التقارير الباكرة للتأثيرات الحامية العصبية لم يتم دعمها بدراسات طويلة الأمد.) يستقلب Selegiline إلى ميثأمفيتامين وأمفيتامين والذي قد يسبب تأثيره المنبه أرقاً فيما لو أعطي الدواء بعد العصر. (انظر ص 148 للاطلاع على استعمالات Selegiline في معالجة الاكتئاب). Rasagiline هو مثبط انتقائي غير عكوس لـ مونوأمينوأوكسيداز B في الدماغ، وله فعالية تفوق فعالية الـ Selegiline كما أنه لا يستقلب إلى مواد شبيهة بالأمفيتامين

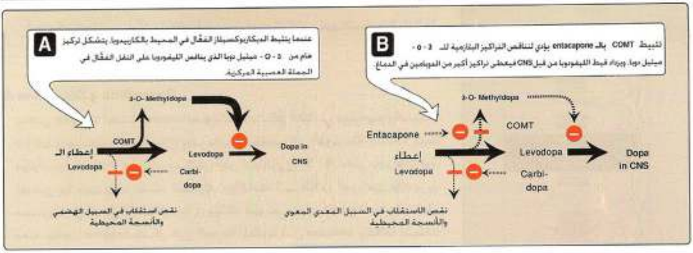
C. مثبطات كاتيكول-O-ميتيل أنرانسفراز

إن أمثلة Levodopa بـ كاتيكول-O-ميتيل ترانسفراز إلى 3-O-ميتيل دوبا هي طريق قصير طبيعي في استقلاب Levodopa. ولكن عندما تثبط فعالية دوبامين ديكاربوكسيلاز المحيطية بـ Carlidopa يتشكل تركيز هام من 3-O-ميتيل دوبا والذي ينافس Levodopa على النقل الفعال إلى الجملة العصبية المركزية (الشكل 8-11) يؤدي تثبيط كاتيكول-O-ميتيل ترانسفراز بـ Entacapone أو Tolcapone إلى تراكيز بلاسمية منخفضة لـ 3-O-ميتيل دوبا وزيادة الأخذ المركزي لـ Levodopa وتراكيز أكبر من الدوبامين في الدماغ. لقد برهن على أن كلا الدوائين ينقصان ظاهرة انخفاض الفعالية الدوائية لـ Levodopa مع Carbidopa. إن Tolcapone و Entacapone هما مشتقان نتروكاتيكول ويثبطان بشكل عكوس وانتقائي إنزيم كاتيكول-O-ميتيل ترانسفراز. يختلف الدواءان أساساً بالحرائك الدوائية وفي بعض التأثيرات غير المرغوبة.

1. **الحرائك الدوائية:** يمتص كلا الدوائين عبر الفم بسرعة ولا يتأثر الامتصاص بالطعام، ويرتبطان بشكل شديد بألبومين البلاسما (> 98٪)، وحجوم توزعهما محدودة. يختلف Tolcapone عن Entacapone بأن الأول يخترق الحاجز الدموي الدماغي ويثبط COMT في الجملة العصبية المركزية، إلا أن تأثيره الدوائي الأساسي هو تثبيط COMT في المحيط. يملك Teleapone فترة تأثير طويلة الأمد نسبياً (ربما بسبب ألفته للإنزيم) مقارنة مع Entacapone والذي يتطلب جرعات أكثر. يستقلب كلا الدوائين بشكل واسع ويطرحان في البراز والبول. قد يتطلب الأمر ضبط الجرعة في مرضى تشمع الكبد المتوسط أو الشديد.



الشكل 10.8
فعل الـ Selgiline على استقلاب الدوبامين.
MAO= أكسيداز أحادي الأمين


A
عندما يتثبط الديكاربوكسيلاز الفعّال في المحيط بالكاربيدوبا، يتشكل تركيز هام من 3 - O - ميثيل دوبا الذي ينافس الليفودوبا على النقل الفعّال في الجملة العصبية المركزية.
3-O- Methyldopa
COMT
إعطاء الـ Levodopa
Levodopa
Dopa in CNS
Carbi-dopa
نقص استقلاب في السبيل الهضمي والأنسجة المحيطية
B
تثبيط COMT بالـ entacapone يؤدي لتناقص التراكيز البلازمية للـ 3 - O - ميثيل دوبا. ويزداد قبط الليفودوبا من قبل CNS فيعطي تراكيز أكبر من الدوبامين في الدماغ.
3-O- Methyldopa
Entacapone
COMT
إعطاء Levodopa
Levodopa
Dopa in CNS
Carbi-dopa
نقص الاستقلاب في السبيل المعدي المعوي والأنسجة المحيطية

الشكل 11.8
تأثيرات entacapone على تركيز الدوبا Dopa في الجملة العصبية المركزية (CNS)
(COMT=كاتيكول ـ O ـ ميثيل ترانسفيراز)

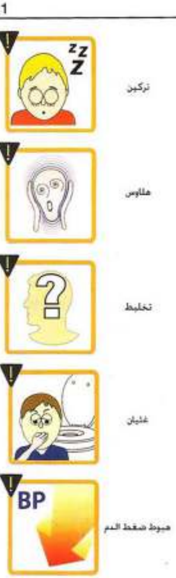
2. **التأثيرات غير المرغوبة:** يسبب الدواءان تأثيرات غير مرغوبة لوحظت في المرضى الذي عولجوا بـ Carbidopa–Levodopa وهي: إسهال، هبوط ضغط انتصابي، غثيان، قهم، عسر حركة، هلوسات، واضطرابات النوم، والأخطر من ذلك، هو حدوث التنخر الكبدي الصاعق المرافق لاستعمال Tolcapone، ولذلك يجب أن يستعمل مع مراقبة جيدة لوظيفة الكبد–فقط في المرضى الذين تفشل عندهم طرق التطبيق الأخرى. لا يسبب Entacapone هذه السمية وقد حل محل Tolcapone على نحو كبير.

D. مشابهات مستقبلات الدوبامين

تتضمن مجموعة المركبات المضادة لداء باركنسون كلاً من Bromocriptine وهو مشتق الإرغوت، وعاملان جديدان غير مشتقين من الإرغوت هما Pramipexole, Ropinirole, Rotigotine. لهذه العوامل فترة تأثير أطول من Levodopa ولذا فهي فعالة في المرضى الذين تحدث لديهم تموجات في استجابتهم لـ Levodopa. تترافق المعالجة البدئية بالأدوية الجديدة بشكل خاص مع خطر أقل لتطور عسر الحركة وتموجات الحركة مقارنة مع المرضى الذين بدأوا بالمعالجة بـ Levodopa. إن Promipexole, Promocriptire, Ropinirole مواد فعالة لدى مرضى داء باركنسون المتقدم والمختلط بتموجات الحركة وعسر الحركة، ولكنها غير فعالة عند الذين لم يستجيبوا على Levodopa. يستعمل أيضاً أبومورفين في المراحل المتقدمة من المرض كمقلد دوبامين يحقن إلى جانب الأدوية الفموية.

1. Bromocriptine: هو مشتق للإرغوتامين (القلواني المقبض للأوعية)، وهو مقلد لمستقبلات الدويامين. تزاد الجرعة تدريجياً خلال 2-3 أشهر. التأثيرات غير المرغوبة تحدد بشكل كبير من استخدام مشابهات الدويامين (الشكل 8-12). تأثيراته تشبه تأثيرات Levodopa ما عدا كون الهلوسات والتخليط والهذيان والغثيان وهبوط الضغط الانتصابي أكثر شيوعاً، بينما عسر الحركة هو الأقل حدوثاً. في المرض النفساني قد يسبب البروموكريبتين وليفودوبا تدهور الحالة العقلية. وقد تتطور مشاكل قلبية خطيرة وخاصة عند من لديهم سوابق احتشاء العضلة القلبية. في الداء الوعائي المحيطي قد يسوء التشنج الوعائي. كما تسوء

حالة القرحة الهضمية عند المصابين بها. ولأن البروموكريتين من مشتقات الأرغوت فإنه يملك القدرة على إحداث تليف رئوي وخلف البيرتوان. 2. Apomorphin، pramipexole, ropinirole, rotigotine: هي مشابهات للدوبامين غير مشتقة من الإرغوت سمح باستخدامها كعلاج لداء باركنسون. pramipexole و ropinirole هما مقلدان لمستقبلات الدوبامين. أما Apomorphin و rotigotine فهما من مقلدات الدوبامين الأحدث ويعطيان بطريق الحقن وتحت الجلد على التوالي. يستعمل Apomorphin في المعالجة الحادة لظاهرة off ناقصة الحركية. هذه الأدوية تخفف من العجز الحركي في كل من المرضى الذين لم يعالجوا أبداً بـ Levodopa ومرضى باركنسون المتقدم الذين يتناولون Levodopa. قد تفيد مشابهات الدوبامين في تأخير الحاجة لاستخدام Levodopa في علاج داء باركنسون المبكر، وربما تخفض جرعته من الداء المتقدم. وخلافاً لمشتقات الإرغوتامين فإن pramipexole, ropinirole لا تفاقم التشنج الوعائي ولا تسبب التليف. الغثيان والهلوسات والأرق والدوار الإمساك وهبوط الضغط الانتصابي هي من بين تأثيراتها الجانبية؛ عسر الحركة هو أقل تواتراً مما هو مع Levodopa. إن اعتماد Promipexole على الوظيفة الكلوية من أجل اطراحه لا يمكن أن يشدد بشكل مفرط. مثلاً، السيمتيدين الذي يثبط الإفراز الأنبوبي الكلوي للأسس العضوية يزيد نصف العمر الحيوي لـ Promipexole حوالي 40%. تبين أن المضادات الحيوية الفلوروكيتولونية (ص 387) ومثبطات أخرى للإنزيم الكبدي CYP450 1A2 تثبط استقلاب Ropirinole وتزيد AUC (المساحة تحت التركيز مقابل منحني الزمن) بحوالي 80%. أما rotigotine فهو مقلد دوباميني يستعمل في معالجة أعراض وعلامات داء باركنسون الباكر، ويعطى كرقعة عبر الجلد تعطى مرة واحدة يومياً وتقدم حرائك ثابتة خلال 24 ساعة. الشكل 8-13 يلخص بعضا من خصائص مقلدات الدوبامين.



الشكل 12.8
بعض التأثيرات الضائرة لمقلدات الدوبامين.

Amantadine .E

لقد اكتشف صدفة أن الدواء المضاد الفيروسي Amantadine والذي هو فعال في معالجة الإنفلونزا (ص 437) له فعل مضاد للباركنسونية. له عدة تأثيرات على عدد من النواقل العصبية المتسببة بداء باركنسون، ومنها: زيادة إطلاق الدوبامين، حصر المستقبلات الكولينية، وتثبيط النمط N-ميتيل-D-أسبارتات (NMDA) من مستقبلات الغلوتامات. تدعم الأدلة الحديثة فعلاً على مستقبلات NMDA كفعل بدئي في التراكيز العلاجية. التقارير الحالية تدعم التأثير على مستقبلات NMDA كفعل أولي للدواء بالتراكيز العلاجية. (لاحظ: إذا كان تحرر الدوبامين أعظمياً بالأصل

	Pramipexole	*Ropinirole*	*Rotigotine*
الإتاحية الحيوية	أكبر من 90%	55%	45%
حجم التوزع	7 ل/كغ	7.5 ل/كغ	84 ل/كغ
العمر الحيوي النصفي	8 ساعات [1]	6 ساعات	7 ساعات [3]
الاستقلاب	مهمل	شديد	شديد
الإطراح	كلوي	كلوي [2]	كلوي [2]

الشكل 13.8
الخصائص الحركية الدوائية لمقلدات الدوبامين pramipexole و ropinirole و rotigotine.

[1] يزيد إلى 12 ساعة عند المرضى فوق عمر 65 سنة. [2] أقل من 10 بالمئة يطرح بدون تبدل. [3] يعطى على شكل رقعة عبر الجلد مرة يومياً.

فليس للأمانتادين أي تأثير.) قد ينجم عن الدواء عدم الراحة (تململ)، هياج، تخليط ذهني، وهلوسات، وفي الجرعات العالية قد يحدث ذهان سمي حاد. قد يحدث أيضاً هبوط ضغط انتصابي، احتباس بولي، وذمة محيطية، وجفاف فم. أمانتادين هو أقل تأثيراً من ليفودوبا وتحمله يتطور بشكل أسرع ولكن له تأثيرات جانبية أقل، وله تأثير طفيف على الرجفان ولكنه أكثر فعالية من مضادات الكولين في معالجة الصمل وبطء الحركة.

F. العوامل المضادة للموسكارين

تُعد أقل فعالية من Levodopa وتلعب دوراً ضئيلاً في معالجة داء باركنسون. إن أفعال البنزوتروبين وثلاثي الهيكسفينيديل و البروسايكلين و Biperiden هي متشابهة على الرغم من كل مريض قد يستجيب بشكل أفضل لدواء واحد. تستطيع كل هذه الأدوية أن تحدث تبدلات في المزاج وجفاف الفم ومشاكل في الرؤية كما تفعل جميع حاصرات الموسكارين. إنها تتداخل مع الحركات الحوية المعوية المعدية وهي مضادة استطباب في مرضى الزرق، ضخامة البروستات أو تضيق البواب. يسبب حصر النقل الكوليني ثيرات مشابهة لزيادة نقل الدوبامين (مرة أخرى، بسبب إحداث عدم توازن بين الكولين والدوبامين، انظر الشكل 8-6). التأثيرات غير المرغوبة مشابهة لتلك الناجمة عن الجرعات العالية من الأتروبين، مثلاً: توسع الحدقة، التخليط الذهني، الإهلاسات، بطء القلب الجيبي، الاحتباس البولي، الإمساك، وجفاف الفم.

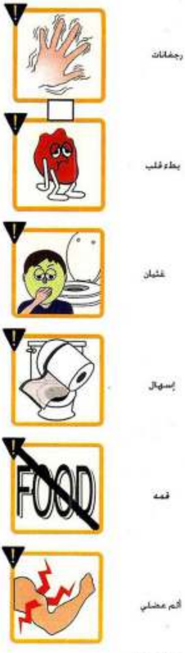
VII. الأدوية المستعملة في داء ألزهايمر

التدخلات الدوائية في داء آلزهايمر هي ملطفة فقط وتقدم فائدة معتدلة قصيرة الأمد. إن أياً من الأدوية المتوفرة حالياً لا يؤثر على حدثية التنكس العصبي. إن العته في داء ألزهايمر (وهو غير عته الاحتشاءات المتعددة وعته جسم ليوي واللذان لن يناقشا هنا) له ثلاثة مظاهر مميزة: 1) تراكم اللويحات الشيخية (تراكم بيتا أميلوئيد) 2) تشكل الكثير من الشبكات الليفية العصبية 3) ضياع في العصبونات القشرية وخاصة العصبونات الكولينرجية. تهدف المعالجات الحديثة إلى تحسين النقل الكوليني داخل الجملة العصبية المركزية أو منع الأفعال السمية الناجمة عن فرط تنبيه مستقبلات الغلوتامات NMDA في مناطق دماغية مختارة.

A. مثبطات الأستيل كولينستيراز

ربطت دراسات كثيرة الضياع المترقي للعصبونات الكولينية، وربما النقل الكوليني عبر القشرة، بضياع الذاكرة والذي هو عرض أساسي في داء ألزهايمر. يفترض أن تثبيط الأسيتيل كولينستيراز داخل الجملة العصبية المركزية سوف يحسن النقل الكوليني على الأقل في تلك العصبونات التي مازالت تعمل. مؤخراً، تم قبول أربعة مثبطات عكوسة للأستيل كولينستيراز من أجل معالجة الحالات الخفيفة والمتوسطة من داء ألزهايمر، وهي: Tacrine, Rivastigmine, Galantamine, Donepezil. وفيما عدا Galantamine والذي هو تنافسي، فإن جميع مثبطات الأستيل كولينستيراز هذه غير تنافسية في الجملة العصبية المركزية، ويبدو أنها تملك بعض الانتقائية للأستيل كولينستيراز في الجملة العصبية المركزية مقارنة مع المحيط. قد يعمل Galantamine كمعدل شكلي للمستقبل النيكوتيني في الجملة العصبية المركزية ولذلك يزيد بشكل ثانوي النقل العصبي الكولينيرجي خلال آلية منفصلة. في أحسن الأحوال، تؤدي هذه المركبات إلى تناقص معتدل في معدل فقدان الوظيفة الاستعرافية لدى مرضى داء

ألزهايمر. تتم حلمهة Rinostigmine بالأستيل كولنستيراز إلى مستقلب كارباميالات وليس له أي تداخلات مع الأدوية التي تغير فعالية الإنزيمات المعتمدة على السيتوكروم P450. العوامل الأخرى هي ركيزة للسيتوكروم P450 وقادرة على إحداث مثل هذه التداخلات. تتضمن التأثيرات غير المرغوبة الشائعة: الغثيان، الإسهال، الإقياء، القلق والمعص العضلي، وكلها متوقعة من أدوية تحسن النقل العصبي الكوليني (الشكل 8-15). وخلافاً للأدوية الأخرى، يترافق Tacrine مع سمية كبدية.



الشكل 14.8
التأثيرات الضائرة لمثبطات كولينستيراز.

B. معاكسات مستقبلات NMDA

يبدو أن تنبيه مستقبلات الغلوتامات في الجملة العصبية المركزية مهم لتشكيل ذكريات محددة، إلا أن التنبيه المفرط لمستقبلات الغلوتامات، وخاصة نموذج NMDA، ينتج عنه تأثيرات سمية استثارية على العصبونات وتقترح كآلية للحدثيات التنكسية العصبية أو الموت الخلوي المبرمج. يساعد ارتباط الغلوتامات إلى مستقبل NMDA في فتح قناة شاردية مرافقة تسمح لشوارد الصوديوم والكالسيوم بشكل خاص بدخول العصبون. ولسوء الحظ فإن شوارد الكلس قد تفعل عدداً من العمليات التي تؤذي العصبون وتؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج. معاكسات مستقبلات الغلوتامات NMDA هي غالباً واقية للعصبونات وتمنع ضياع العصبونات الذي يتبع الأقفار والأذيات الأخرى. Memantine هو ثنائي ميثيل مشتق من ميناء السن، ويحصر القنوات الشاردية المرتبطة بمستقبلات NMDA ولكن في الجرعات العلاجية يحصر فقطط جزء من هذه الأقنية. هذا الحصر الجزئي قد يسمح للدواء بتحديد دخول شوارد الكالسيوم إلى العصبون فلا تتكون المستويات السامة داخل الخلوية أثناء فرط تنبيه مستقبل NMDA، وفي نفس الوقت تسمح بدخول ما يكفي من شوارد الكالسيوم عبر القنوات غير المحصورة للحفاظ على العمليات الحيوية الأخرى التي تعتمد على دخول شوارد الكالسيوم أو الصوديوم عبر تلك القنوات، وذلك معاكس لما يحدث مع العوامل السامة النفسية كالفينسايكليدين الذي يحتل تقريباً كل القنوات. أظهرت الدراسات قصيرة الأمد أن الدواء يمنع أو يبطيء من سرعة فقدان الذاكرة في كل من العته الوعائي وعته ألزهايمر في المرضى الذين لديهم تراجع متوسط إلى شديد في الفهم والإدراك. ولكن ليس هناك دليل أن Memantine يمنع أو يبطء التنكس العصبي في مرضى داء ألزهايمر أو أنه أكثر فعالية من مثبطات الأستيل كولين إستراز. Memantine هو جيد التحمل مع حوادث غير مرغوبة معتمدة على الجرعة قليلة. التأثيرات غير المرغوبة المتوقعة هي التخليط الذهني، الهيجان، والتململ، ولا يمكن تمييزها عن داء ألزهايمر. واعتماداً على آلية عمله المختلفة وتأثيراته المحتملة الحامية للعصبونات فإن Memantine يعطى غالباً مع مثبط أسيتيل كولين إستراز، ولكن لا تتوفر معطيات على المدى الطويل لإثبات تأثير مهم لهذه المشاركة.

VIII. الأدوية المستعملة في التصلب الجانبي الضموري

في حين أن معاكساً آخر لمستقبلات NMDA غير مستطب لمعالجة داء ألزهايمر إلا أنه مستطب في تدبير التصلب الجانبي الضموري. يعمل Riluzole على حصر الغلوتامات وقنوات الصوديوم والكالسيوم، وقد يحسن من مدة البقيا ويؤخر الحاجة للدعم التنفسي (بالمنفسة) عند مرضى التصلب الجانبي الضموري.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.8. أي من المشاركات التالية من الأدوية المضادة لداء باركنسون تعد معالجة ملائمة:

A. Entacapone, carbidopa, amantadine.
B. Entacapone, carbidopa, levodopa.
C. Entacapone, carbidopa, pramipexole.
D. Entacapone, selegiline, ropinirole.
E. Selegiline, carbidopa, ropinirole.

الجواب = B. لإنقاص جرعة الليفودوبا وتأثيراتــه الجانبية المحيطية، يعطى الكاربيدوبا المثبط للديكاربوكسيلاز المحيطية. يصبح الليفودوبا نتيجة لهذه المشاركة أكثر توافراً للاستقلاب بـ COMT إلى 3 - ميتيل دوبا الذي يتنافس مع الدوبا في عمليات النقل الفعّالة إلى داخل CNS. بإعطاء entacapone (مثبط COMT) لا يتشكل المنتج المنافس ويدخل المزيد من الدوبا إلى الدماغ. الخيارات الأخرى غير ملائمة، لأنها لا تخضع لاستقلاب بواسطة الديكاربوكسيلاز المحيطية أو MAO أو COMT.

2.8. يمكن إنقاص التأثيرات المحيطية لليفودوبا (الغثيان وهبوط ضغط الدم واضطرابات النظم القلبية) إضافة أي من المعالجات الدوائية التالية؟

A. Amantadine.
B. Bromocriptine.
C. Carbidopa.
D. Entacapone.
E. Ropinirole.

الجواب = C. يقوم كاربيدوبا بتثبيط الإنزيم المحيطي ديكاربوكسيلاز الذي يحول ليفودوبا إلى دوبامين فينقص تأثيراته الجانبية الهضمية والقلبية.

3.8. أي من الأدوية المضادة لداء باركنسون التالية تسبب تشنج وعائي محيطي؟

A. Amantadine.
B. Bromocriptine.
C. Carbidopa.
D. Entacapone.
E. Ropinirole.

الجواب = B. البروموكريبتين هو مقلد لمستقبل دوبامين ويمكن أن يسبب تشنجاً وعائياً، ويمنع إعطاؤه عند مرضى الداء الوعائي المحيطي. أما Ropiniole فينبه مستقبلات الدوبامين مباشرة ولا يسبب تشنجاً وعائياً، وأما الأدوية الأخرى فلا تعمل مباشرة على مستقبلات الدوبامين.

4.8. قد يحدث تحسن معتدل في الذاكرة عند مرضى ألزهايمر بتناول الأدوية التي تزيد الناقلية على مستوى أي من المستقبلات التالية؟

A. الأدرينية.
B. الكولينية.
C. الدوبامينية.
D. الغابائرجية.
E. السيروتونينية.

الجواب = B. تزيد مثبطات الأستيل كولين استراز مثل rivastigmine من النقل الكوليني في CNS وقد تؤخر بشكل معتدل من ترقي داء ألزهايمر.

9

الأدوية الحالّة للقلق والمنومة

I. نظرة عامة

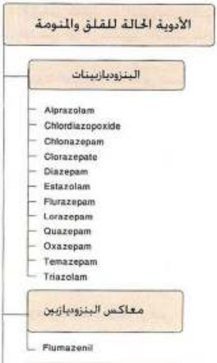
القلق هو حالة غير سارة من التوتر أو الانقباض أو التوجّس أو عدم الارتياح – خوف ينشأ من مصدر غير معروف أحياناً. الاضطرابات المتصلة بالقلق هي من أكثر الاضطرابات العقلية شيوعاً. إن أعراض القلق الوخيم تشبه أعراض الخوف (مثل تسرع القلب، التعرق، الرجفان، الخفقان) وتتضمن تفعيلاً ودياً. إن النوب الخفيفة من القلق تعد من الخبرات الحياتية الشائعة ولا تتطلب معالجة. أما أعراض القلق الشديد والمزمن والمضعف للمرء فتعالج بالأدوية المضادة للقلق (تدعى أحياناً حالّات القلق أو المهدئات الصغرى) و/أو بعض أشكال المعالجة السلوكية أو النفسية. تسبب جميع الأدوية المضادة للقلق أيضاً بعض التركين ولذلك فهي تستخدم أيضاً كحالات للقلق ومنومة أيضاً. بعض هذه العوامل يمتلك أيضاً فعالية مضادة للاختلاج. يلخص الشكل 9-1 العوامل الحالّة للقلق والمنومة. ومع أن مثبطات التقاط السيروتونين الانتقائية SSRIs تستطب في اضطرابات قلقية محددة إلا أنها ستعرض في فصل مضادات الاكتئاب.

II. البنزوديازبينات Bonzodiazepines

تعد البنزوديازيبينات أكثر الأدوية الحالة للقلق استعمالاً، وقد استعيض بها عن الباربيتورات والميبروبامات في معالجة القلق لأنها أكثر سلامة وفعالية (الشكل 9-2).

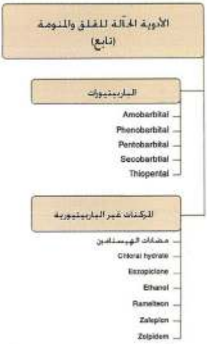
A. آلية الفعل

إن أفعال البنزوديازبينات تستهدف مستقبلات حمض غاما أمينوبيوتيريك ($GABA_A$). [لاحظ أن GABA هو الناقل العصبي المثبط الرئيسي في الجملة العصبية المركزية]. تتألف هذه المستقبلات من عائلات الوُحيدة Subunit α، β، γ، كل مس منها أو أكثر تتوضع عبر الغشاء بعد المشبك (الشكل 9-3). ينتج عن تفعيل هذه المستقبلات تأثيرات فارماكولوجية مختلفة وذلك اعتماداً على أنماطها وعدد وحيداتها وتوضعها في الدماغ. تقوم البنزوديازبينات بتعديل تأثيرات GABA بارتباطها بموضع نوعي ذي ألفة عالية متوضع في بين الوُحيدة ألفا وغاما 2 (راجع الشكل 9-3). [لاحظ: تدعى مواضع الارتباط هذه أحياناً بمستقبلات البنزوديازيبين. اثنان من هذه المستقبلات موجودان في بشكل شائع في الجملة العصبية المركزية ويرمزان بـ BZ1 وBZ2 وفقاً لاحتواء تركيبها على الوحيدة ألفا 1 أو ألفا 2 على التوالي]. تتوضع مستقبلات البنزوديازيبين في الجملة العصبية المركزية بالتوازي مع عصبونات غابا.


الأدوية الحالة للقلق والمنومة
البنزوديازبينات
Alprazolam
Chlordiazopoxide
Chlonazepam
Clorazepate
Diazepam
Estazolam
Flurazepam
Lorazepam
Quazepam
Oxazepam
Temazepam
Triazolam
معاكس البنزوديازبين
Flumazenil
الأدوية الحالة للقلق الأخرى
Buspirone
Hydroxyzine
مضادات اكتئاب

الشكل 1.9
ملخص للأدوية الحالّة للقلق والمنومة.
(تابع الشكل الصفحة اللاحقة)

يحرض ارتباط الغابا GABA مع مستقبل البنزوديازيبين على فتح قناة الكلوريد مما يؤدي إلى ازدياد ناقلية الكلوريد (راجع الشكل 9-3). تزيد البنزوديازيبينات من تكرار فتح قناة الكلوريد الناجم عن الغابا. يسبب دخول أيونات الكلوريد فرط استقطاب صغير يبعد الكمون بعد المشبكي عن عتبة إطلاق التنبيه وبذلك يثبط تشكل كمونات العمل. [لاحظ أن ارتباط البنزوديازيبينات بمستقبلاتها سيزيد من ألفة الغابا إلى مواضع ارتباطه م(والعكس بالعكس) بدون تغير فعلي في عدد المقرات الإجمالي]. ترتبط التأثيرات السريرية لمختلف البنزوديازيبينات بشكل كبير بألفة ارتباط الدواء مع معقد (مستقبل الغابا–قناة الكلوريد الشاردية).

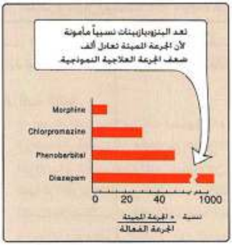


الشكل 1.9 ملخص للأدوية الحالّة للقلق والمنومة. (تتمة)

A. الأفعال

لا تمتلك البنزوديازيبينات فعالية مضادة للذهان وكذلك ليس لها فعل مسكن، وهي لا تؤثر في الجملة العصبية الذاتية. تمتلك جميع البنزوديازيبينات الأفعال التالية بشكل صغير أو كبير:

1. **إنقاص القلق:** تعد البنزوديازيبينات بجرعاتها المنخفضة حالّة للقلق. يعتقد أنها تنقص القلق بالتعزيز الانتقائي لناقلية الغابا GABAergic في العصبونات التي تمتلك الوحيدة $\alpha2$ في مستقبلات $GABA_A$. وبذلك تثبط الدارات العصبونية في الجملة الحوفية (Limbic) في الدماغ.
2. **مركنة ومنومة:** جميع البنزوديازيبينات المستعملة لمعالجة القلق تمتلك بعض الخصائص المركنة ويستطيع بعضها تحريض النوم (يسبب النوم اصطناعياً) بالجرعات العالية. تبين أن هذه التأثيرات تكون بتوسط مستقبلات $GABA_A$ -$\alpha1$.
3. **فقدان الذاكرة التقدمي Anterograde Amensia:** الضعف المؤقت للذاكرة باستعمال البنزوديازيبينات تتوسطه مستقبلات $GABA_A$ -$\alpha1$.
4. **مضادات للاختلاج:** يمتلك العديد من البنزوديازيبينات نشاطاً مضاداً للاختلاج، وتستعمل لمعالجة الصرع (الحالة الصرعية) وبعض الاضطرابات الاختلاجية الأخرى. إن هذا التأثير يتم بتوسط جزئي وغير تام لمستقبلات $GABA_A$ -$\alpha1$.
5. **مرخية للعضلات:** ترخي البنزوديازيبينات بجرعاتها العالية من الشناج Spasticity العضلي الهيكلي، ربما من خلال زيادة التثبيط قبل المشبكي في الحبل الشوكي حيث تتوضع مستقبلات $GABA_A$ -$\alpha2$ على نحو كبير. **Baclofen** هو مرخي عضلي يعتقد أنه يؤثر على مستقبلات $GABA_b$ في مستوى الحبل الشوكي.

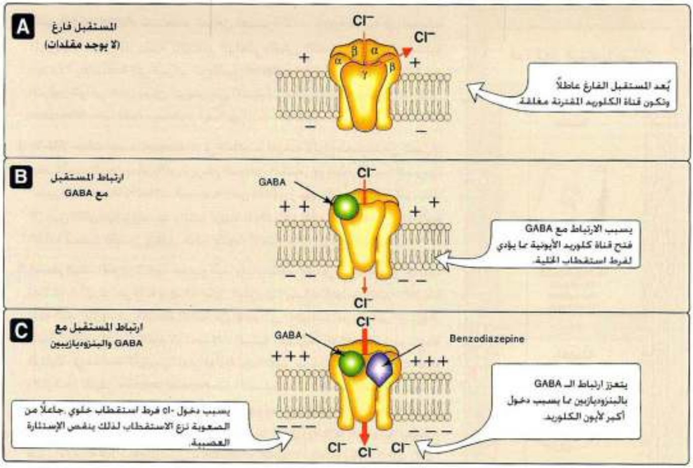


الشكل 2.9
نسبة الجرعة المميتة إلى الجرعة الفعّالة من المورفين (أفيون، الفصل 14)، والكلوربرومازين (مضاد للذهان، الفصل 13)، والأدوية الحالّة للقلق والمنومة: الفينوباربيتال والديازيبام.

C. الاستعمالات العلاجية

تبدي البنزوديازيبينات اختلافات صغيرة في خصائصها الحالّة للقلق والمضادة للاختلاج والمركنة، ولكن مدة تأثيرها تختلف فيما بينها بدرجة واسعة، وتعد الاعتبارات الحرائكية الدوائية عاملاً هاماً في اختيار أحدها وعدم اختيار غيره.

1. **اضطرابات القلق** البنزوديازيبينات فعالة في معالجة أعراض القلق الناجم عن اضطراب الهلع، واضطراب القلق المعمم، واضطراب القلق الاجتماعي، وقلق الأداء، واضطراب الشدة ما بعد الرض، واضطراب الوسواس القهري، والقلق الشديد المرافق لأنواع محددة من الرهاب كالخوف من الطيران. وكذلك تفيد البنزوديازيبينات في بعض أشكال الاكتئاب والفصام. يجب أن لا تستعمل هذه


A
المستقبل فارغ
(لا يوجد مقلدات)
Cl⁻
Cl⁻
β
α
α
β
γ
+
+
–
–
B
ارتباط المستقبل
مع GABA
GABA
Cl⁻
+ +
+ +
– –
– –
Cl⁻
C
ارتباط المستقبل مع
GABA والبنزوديازيبين
GABA
Benzodiazepine
Cl⁻
+++
+++
– – –
– – –
Cl⁻
Cl⁻
Cl⁻

يُعد المستقبل الفارغ عاطلاً وتكون قناة الكلوريد المقترنة مغلقة.

بسبب الارتباط مع GABA فتح قناة كلوريد الأيونية ما يؤدي لفرط استقطاب الخلية.

يتعزز ارتباط الـ GABA بالبنزوديازبين ما يسبب دخول أكبر لأيون الكلوريد.

يسبب دخول -cl فرط استقطاب خلوي، جاعلاً من الصعوبة نزع الاستقطاب لذلك ينقص الإستثارة العصبية.

الشكل 3.9

مخطط تمثيلي لمركب (بنزوديازيبين-GABA-قناة الكلوريد الأيونية). GABA = حمض أميتوبيوتيريك.

الأدوية لتخفيف الكرب (الشدة) الطبيعي في الحياة اليومية، وإنما يجب الاحتفاظ بها للقلق الوخيم المستمر وحينها يجب أن تستعمل فقط لفترة قصيرة من الزمن لأنها تؤهب للإدمان. العوامل مديدة الفعل مثل Clonazepam و Lorazepam و Diazepam هي المفضلة عند المصابين بالقلق الذي يتطلب معالجة لفترة مطولة. إن التأثيرات المضادة للقلق للبنزوديازبينات أقل إحداثاً للتحمل من التأثيرات المركنة والمنومة. [لاحظ: يحدث التحمل—وهو نقص الاستجابة للجرعات المتكررة للدواء—عندما يستعمل الدواء لأكثر من أسبوع أو أسبوعين. يوجد تحمل تصالبي بين أفراد هذه المجموعة وبين الإيتانول. تبين أن التحمل يترافق مع نقص كثافة مستقبل GABA]. الألبرازولام Alprazolam فعال في المعالجة القصيرة وطويلة الأمد لاضطرابات الهلع، بالرغم أنه قد يسبب متلازمة السحب عند حوالي 30% من المعانين.

2. **الاضطرابات العضلية:** يفيد Diazepam في معالجة التشنجات العضلية الهيكلية كالتي تحدث في الشد العضلي وفي معالجة الشناج الناجم عن اضطرابات تنكسية كالتصلب العديد والشلل الدماغي.

3. **النسـاوة Amnesia**: تسـتخدم العوامل قصـيرة الأمد كأدوية قبليـة في العمليات المحرضـة للقلق والمزعجـة كالتنظير الداخلي وتنظير القصبات وإجراءات سـنية محـددة بالإضافـة إلى الـرأب الوعائـي Angioplasty. وتسـبب أيضـاً شـكلاً من التركين الواعي الذي يمكن المريض من الاستجابة للتعليمات أثناء الإجراء. يعطى Midazolam حقناً فقط ويستخدم أيضاً في ابتداء التخدير.

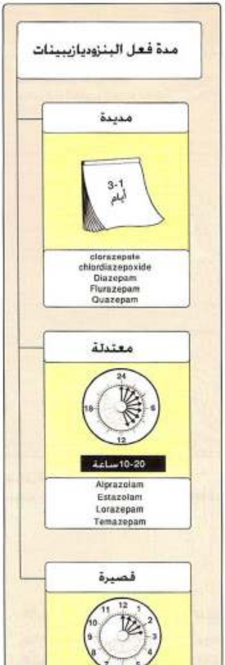
4. **الاختلاجـات**: يفيـد Clanazepam في المعالجـة المزمنة لأنواع محـددة من الصرع، بينمـا يُعـد الديازيبـام واللورازيبـام الدواءان المختـار في إنهاء النـوب الصرعية الكبيرة Grand Mal والحالات الصرعية (ص 174). وبسبب التحمل المتصالب يفيد كل مـن الكلورديازيبوكسـيد والكلورازيبـات والديازيبـام و Oxazepam في المعالجة الحادة لسحب الكحول وتقليل خطر حدوث الاختلاجات المرتبطة بالسحب.

5. **اضطرابـات النوم**: لا تفيد جميـع البنزوديازبينات كعوامل منومة مع أن جميعها تمتلـك تـأثيرات مركنـة ومهدئة. تميل البنزوديازبينـات لإنقاص الفترة اللازمة لبدء النوم وتزيد من المرحلة الثانية من النوم ذي الحركات العينية غير السريعة. بينما يتناقص كل من النوم ذو الحركات العينية السـريعة (REM) والنوم ذو الموجة البطيئة. في معالجة الأرق من المهم الموازنة بين التأثير المركن المحتاج إليه وقت النوم والتركـين المتبقي Residual Sedative عند الاسـتيقاظ. ثلاثة مـن البنزوديازبينات توصـف بدرجـة واسـعة في اضطرابات النـوم وهـي Flurazepam مديـد الفعل، و Temazepam متوسـط الفعل، و Triazolam قصير الفعل. وخلافاً للبنزوديازيبينات، فـإن الأدويـة اللابنزوديازيبينيـة zolpidem و zaleplon و eszopiclone لا تؤثر كثيراً علـى مراحـل النـوم ولذلك فهي المنومـات المفضلة (ص 113)، وربمـا يكون ذلك بسبب انتقائيتها للمستقبل BZ_1.

a. **فلورازيبـام Flurazepam**: ينقـص الفلورازيبام ذو الفعـل المديد بدرجة هامة من زمـن تحريض النوم ومن عدد اليقظات ويزيد مـدة النوم. يمتلك الفلورازيبام تأثيراً مديداً (الشـكل 9-4) ويسـبب قليلاً من الأرق الارتدادي. تبين أن الدواء يحافـظ على فعاليته حتى أربعة أسـابيع إذا اسـتعمل بشـكل مسـتمر. ويمتلك الفلورازيبام ومسـتقلباته الفعالة عمراً نصفياً حوالي 85 سـاعة، الذي ينتج عنه تركين نهاري وتراكم للدواء.

b. **تيمازيبام Temazepam**: يفيد هذا الدواء عند المرضى الذين يعانون من اليقظة المتكررة، ولكن ذروة تركينه تحدث خلال 2-3 ساعات بعد جرعته الفموية، لذلك يجب أن يعطى قبل عدة ساعات من وقت النوم.

c. **تريازولام Triazolam**: هو بنزوديازبين ذو مدة فعل قصيرة نسبياً، ولذلك يستعمل لحـث النوم عنـد المصابين بالأرق المتكـرر. وفي حين يفيـد التيمازيبام في الأرق الناتج عن عدم القدرة على الاستمرار بالنوم، فإن التريازولام فعال في معالجة صعوبـة الدخول بالنوم. يتطـور التحمل غالبا خلال بضعة أيام. ويؤدي سـحب الـدواء غالبـاً إلى أرق ارتدادي مما يجعل المريض يطلـب وصف جرعة أعلى. لذلك من الأفضل استعمال هذا الدواء على نحو متقطع بدلاً من استعماله يومياً. وعموماً يجب إعطاء المنومات لمدة زمنية محدودة، عادة أقل من أسـبوعين إلى أربعة أسابيع.



الشكل 4.9
مقارنة مدة فعل البنزوديازيبينات

D. الحرائك الدوائية

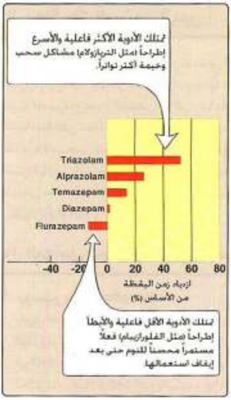
1. **الامتصاص والتوزع:** تعد البنزوديازبينات محبة للدسم وتمتص بسرعة وبشكل تام بعد الإعطاء الفموي وتتوزع عبر الجسم.

2. **مدة الأفعال:** الأعمار التصفية للبنزوديزبينات هامة جداً من الناحية السريرية، لأن مدة الفعل قد تحدد الفائدة العلاجية. يمكن تقسيم البنزوديازبينات إلى قصيرة ومتوسطة وطويلة الأمد (الشكل 9-4). تشكل العوامل مديدة الفعل مستقلبات فعالة ذات أعمار تصفية طويلة. إلا أن مدة الفعل في بعض البنزوديازيبينات لا ترتبط دائماً بالأعمار التصفية الفعلية (وإلا فيجب أن نتخيل أننا نعطي جرعة ديازيبام كل يومين أو أقل من ذلك نظراً لوجود مستقلباته الفعالة). قد يكون ذلك نتيجة معدلات الانفصال من المستقبلات في الجملة العصبية المركزية وإعادة التوزع في أماكن أخرى.

3. **المصير Fate:** تستقلب معظم البنزوديازبينات بما فيها الكلورديازيبوكسيد والديازيبام في الجملة الميكروزومية الكبدية إلى مركبات فعالة أيضاً. يمثل العمر النصفي الظاهري لهذه البنزوديازبينات الأفعال المشتركة للدواء الأصلي مع مستقلباته. تنتهي التأثيرات الدوائية بإطراح الدواء وبإعادة توزعه. تطرح البنزوديازبينات في البول مقترنة بالغلوكورونيدات أو بمستقلبات تأكسدية. جميع البنزوديازبينات تعبر الحائل المشيمي وقد تثبط CNS عند الرضيع إذا أعطيت قبل الولادة. وقد تفرز مع حليب الثدي.

E. الاعتماد Dependance

يمكن أن يتطور الاعتماد السيكولوجي والفيزيائي نحو البنزوديازبينات إذا أعطيت جرعات عالية من الدواء لفترة طويلة. ينتج عن الانقطاع المفاجيء من البنزوديازبينات أعراض السحب التي تتضمن التخليط، القلق، والهياج، والتململ والأرق والتوتر، ونادراً الاختلاجات. وبسبب الأعمار التصفية الطويلة لبعض البنزوديازبينات، فإن أعراض السحب قد تحدث ببطء وتدوم لعدة أيام بعد انقطاع المعالجة. بينما تكون البنزوديازبينات ذات الأعمار التصفية القصيرة مثل Triazolam أكثر تحريضاً لتفاعلات السحب المفاجئة والشديدة من الأدوية بطيئة الإطراح كالفلورازيبام (الشكل 9-5).



تمتلك الأدوية الأكثر فاعلية والأسرع إطراحاً (مثل التريازولام) مشاكل سحب وخيمة أكثر تواتراً.

تمتلك الأدوية الأقل فاعلية والأبطأ إطراحاً (مثل الفلورازيبام) فعلاً مستمراً محسناً للنوم حتى بعد إيقاف استعمالها

الشكل 5.9
تواتر الأرق الارتدادي الناجم عن انقطاع المعالجة بالبنزوديازبينات

F. التأثيرات الضائرة

1. **النعاس والتخليط:** يعد هذان التأثيران أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً للبنزوديازبينات. يحدث الرنح (Ataxia) بالجرعات العالية، ويمنع النشاطات التي تتطلب تنسيقاً حركياً دقيقاً مثل قيادة السيارات. كما يمكن أن يحدث خلل في الوظائف الاستعرافية (نقص الاستذكار البعيد واكتساب معرفة جديدة). التريازولام، وهو من أقوى البنزوديازيبينات وأسرعها إطراحاً، يبدي تطوراً سريعاً للتحمل، ويسبب أرقاً صباحياً مبكراً وقلقاً نهارياً مع نساوة وتخليط.

2. **الاحتياطات:** يجب أن تستعمل البنزوديازبينات بحذر عند المصابين بمرض كبدي. ويجب اجتنابها أيضاً عند المصابين بالزرق ضيق الزاوية الحاد. يعزز الكحول والمثبطات الأخرى للجملة العصبية المركزية من التأثيرات المركنة والمنومة للبنزوديازبينات. إلا أن البنزوديازبينات مع ذلك أقل خطورة من الأدوية الأخرى الحالة للقلق والمنومة. نادراً أن تكون الجرعة المفرطة مميتة ما لم يتزامن إعطاؤها مع مثبطات مركزية كالكحول.

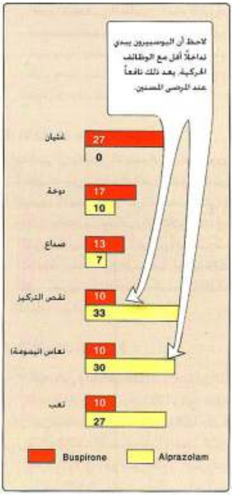
III. معاكسات البنزوديازبين

الفلومازينيل Flumazenil هو معاكس لمستقبل الغابا GABA يمكنه بسرعة معاكسة تأثيرات البنزوديازبينات. يتوافر هذا الدواء وريدياً (IV) فقط. ويعد بدء فعله سريعاً ولكن مدة فعله قصيرة، وعمره النصفي حوالي ساعة واحدة. قد يكون إعطاؤه المتكرر ضرورياً للمحافظة على معاكسة البنزوديازبين مديد الفعل. إن إعطاء الفلومازينيل قد يؤهب لظاهرة السحب عند المرضى المعتمدين، أو قد يسبب النوب الاختلاجية إذا استعملت البنزوديازبينات لضبط الفعالية الاختلاجية. قد تحدث الاختلاجات أيضاً إذا تناول المريض مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة الدوخة، والغثيان، والإقياء والهياج.

IV. العوامل الحالّة للقلق والمنومة الأخرى

A. بوسبيرون Buspirone

يفيد Buspirone في معالجة اضطرابات القلق المعمم، ويمتلك نجاعة مشابهة للبنزوديازبينات. يبدو أن أفعاله تتم بتوسط مستقبلات السيروتونين (5-HT$_{1A}$)، بالإضافة إلى مشاركة مستقبلات أخرى، حيث يبدي الدواء بعض الألفة نحو مستقبلات DA2 الدوبامينية و 5HT$_{2A}$ السيروتونية. ولذلك يختلف نمط فعله عن البنزوديازيبينات. [لاحظ: أن 5HT وليس S هي المقبولة كاختصار لمستقبلات السيروتونين (5 - هيدروكسي تريبتامين)]. كذلك لا يمتلك Buspirone خصائص مضادة للاختلاج أو مرخية للعضلات كما هي حال البنزوديازيبينات ويسبب فقط تركيناً أصغرياً. ولكنه يسبب هبوطاً في الحرارة وزيادة البرولاكتين وهرمون النمو. يخضع للاستقلاب بالسيتوكروم CYP3A4، لذلك يقصر عمره النصفي إذا أخذ مع الريفامبين ويطول إذا أخذ مع الإريثرومايسين–الأول محرض والثاني مثبط للإنزيم. يعد تواتر التأثيرات الضائرة منخفضاً، وأكثر تأثيراته شيوعاً الصداع، والدوخة والترفزة وخفة الرأس. يكون كل من التركين وخلل الوظيفة الادراكية والنفسية الحركية قليلاً، ومن غير المحتمل حدوث الاعتماد. إن بطء بدء فعل البوسبيرون يعد سيئة له. الشكل 9-6 يقارن بعض التأثيرات الضائرة الشائعة للبوسبيرون و البنزوديازيبين ألبرازولام.



الشكل 6.9
مقارنة التأثيرات الضائرة الشائعة للبوسبيرون والألبرازولام. عُبّر عن النتائج بالنسبة المئوية من المرضى الذين يبدون كل عرض.

B. هيدروكسيزين Hydroxyzine

هو مضاد هيستامين ذو فعالية مضادة للإقياء. يمتلك نزعة منخفضة نحو الاعتياد، ولذلك فهو يفيد عند المرضى المصابين بالقلق الذين لديهم سوابق إساءة استعمال الأدوية. كما يستعمل غالباً من أجل التركين قبل الإجراءات السنية أو الجراحة. ويعد النعُاس من تأثيراته الضائرة المحتملة (ص 552).

C. مضادات الاكتئاب

كثير من مضادات الاكتئاب أبدى فعالية في تدبير الأعراض طويلة الأمد لاضرابات القلق المزمنة، ويجب أن تعتبر كخط أول وخاصة لدى المرضى الذين لديهم قابلية للإدمان أو الاعتماد أو سوابق إدمان أو اعتماد لمواد أخرى. إن SSRIs و TCAs و venlafaxine و duloxetine و MAOIs جميعها تملك فائدة كبيرة في معالجة القلق. الرجاء انظر الفصل لمناقشة العوامل المضادة للاكتئاب.

V. الباربيتيورات Barbiturates

كانت الباربيتيورات تعد سابقاً العلاج الرئيسي المستعمل في تركين مريض أو للتحريض على النوم والمحافظة عليه، واستعيض عنها اليوم بالبنزوديازيبينات، وذلك لأن الباربيتيورات تحرض على التحمل، وتحرض الإنزيمات المستقلبة للدواء وتحرض الاعتماد الفيزيائي، وتترافق مع أعراض سحب وخيمة جداً، والأهم من ذلك هو قدرتها على إحداث السبات في الجرعات السمية. بعض الباربيتيورات مثل الثيوبنتال ذو الأمد القصير جداً لا تزال تستعمل في تحريض التخدير (ص 135).

A. آلية الفعل

ينجم الفعل المركن-المنوم للباربيتيورات عن تداخلها مع مستقبلات $GABA_A$ حيث تعزز نقل الغابا. موضع ارتباطها مختلف عن موضع ارتباط البنزوديازيبينات. وهي تقوي عمل الغابا في إدخال الكلوريد إلى العصبون بإطالة مدة فتح قنوات الكلوريد. يمكن للباربيتيورات أيضاً أن تحصر مستقبلات الغلوتامات المنبِّهة. وبالتراكيز التخديرية يستطيع Pentobarbital أيضاً حصر قنوات الصوديوم ذات التواتر العالي. تؤدي جميع هذه الأفعال الجزيئية إلى نقص فعالية العصبون.

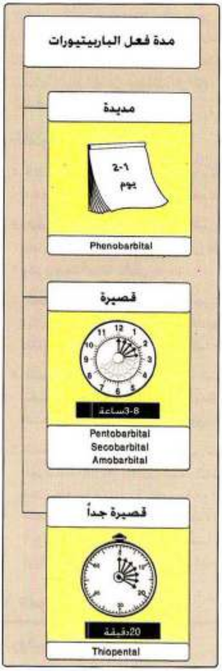
B. الأفعال Actions

تصنف الباربيتيورات وفقاً لمدة فعلها (الشكل 9-7). مثلاً، يؤثر الثيوبنتال مثلاً خلال ثواني ومدة فعله حوالي ثلاثون دقيقة، يستعمل وريدياً **لتحريض** التخدير. بينما يمتلك الفينوباربيتال مدة فعل أكثر من يوم، ويفيد في معالجة الصرع (ص 178). إن البينتوباربيتال، والسيكوباربيتال والآموباربيتال هي باربيتيورات قصيرة الفعل وفعالة في التركين والتنويم (ولكن ليست كعوامل مضادة للقلق).

1. **تثبيط الجملة العصبية المركزية:** تسبب الباربيتيورات بجرعاتها المنخفضة التركيز (تأثيراً مهدئاً، ومنقصاً للاستثارة)، وتسبب بالجرعات الأعلى التنويم ويليه التخدير (فقدان الشعور أو الإحساس)، وأخيراً الغيبوبة (السبات) والموت. ولذلك فإن أي درجة من تثبيط الجملة العصبية المركزية تعد محتملة اعتماداً على الجرعة. الباربيتيورات لا ترفع عتبة الألم ولا تمتلك خصائص مسكنة، بل ربما تفاقم الألم. ويسبب استعمالها المزمن التحمل.
2. **تثبيط التنفس:** تثبط الباربيتيورات استجابة المستقبلات الكيميائية لنقص الأكسجة و CO_2، ويتبع الجرعة المفرطة تثبيط تنفسي وموت.
3. **التحريض الإنزيمي: تحرض الباربيتورات الإنزيمات الميكروزومية P450 في الكبد. ولذلك فإن تناولها المزمن ينقص من فعل العديد من الأدوية التي يعتمد استقلابها على P450 الذي ينقص تركيزها.**

C. الاستعمالات العلاجية

1. **مخدرة:** يعتمد اختيار الباربيتيورات بدرجة كبيرة على مدة الفعل المرغوبة. يستعمل الثيونبتال، وهو قصير الفعل جداً، وريدياً للتحريض على التخدير.
2. **مضادة للاختلاج:** يستعمل الفينوباربيتال في التدبير العلاجي المديد للاختلاجات المقوية الرمعية Tonic-Clonic، والحالة الصرعية، والارتعاج النفاسي. يعد الفينوباربيتال الدواء المختار لمعالجة الأطفال الصغار المصابين باختلاجات



الشكل 7.9
تصنيف الباربيتيورات وفقاً لمدة أفعالها

حرورية متكررة، إلا أنه يمكن أن يثبط أداءهم الإدراكي لذلك يجب استعماله بحذر. يمتلك الفينوباربيتال فعالية مضادة للاختلاج متميزة عن التثبيط غير النوعي لـ CNS.

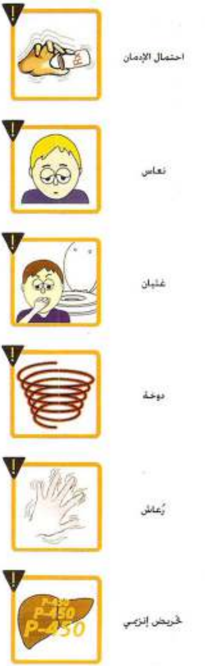
3. **حالّة للقلق**: استعملت الباربيتيورات كمركنات خفيفة ومفرجة للقلق والتوتر العصبي والأرق. وعندما تستعمل كمنومات فهي تثبط النوم ذي حركات العين السريعة REM أكثر من المراحل الأخرى. ولكن استعيضت غالبيتها بالبنزوديازيبينات.

D. الحرائك الدوائية

تمتص الباربيتيورات فموياً وتتوزع بدرجة واسعة عبر الجسم. يعاد توزع جميع الباربيتيورات في الجسم من الدماغ إلى المناطق الحشوية، إلى العضلات الهيكلية، وأخيراً إلى النسيج الشحمي. تعد هذه الحركة هامة في إحداث الفعل قصير الأمد للثيوبنتال والمشتقات قصيرة الأمد الشبيهة به. تعبر الباربيتيورات المشيمة بسهولة ويمكنها تثبيط الجنين. وتستقلب في الكبد (ما عدا الفينوباربيتال) وتطرح مستقلباتها العاطلة في البول.

E. التأثيرات الضائرة

1. **CNS**: تسبب الباربيتيورات نعاساً وضعف تركيز وبلادة عقلية وفيزيائية (الشكل 8-9). وتتساند تأثيراتها المثبطة للجملة العصبية المركزية مع تأثيرات الإيثانول.
2. **الخُمار Drug hangover**: تسبب الجرعات المنومة من الباربيتيورات شعوراً بالتعب بعد يقظة المريض، ويؤدي ذلك إلى خلل في القدرة الوظيفية لعدة ساعات بعدئذ. وقد يحدث أحياناً غثيان ودوخة.
3. **المحاذير**: كما لوحظ سابقاً، تحرِّض الباربيتيورات جملة السيتوكروم P450، وبذلك فقد تنقص من مدة فعل الأدوية التي تستقلب بهذه الإنزيمات. كما تزيد تصنيع البورفيرين، فيمنع استعمالها عند المصابين بالبوفيريا الحادة المتقطعة.
4. **الاعتماد الفيزيائي**: قد يسبب السحب المفاجيء للباربيتيورات رعاشاً وقلقاً وضعفاً وتململاً وغثياناً وإقياء واختلاجات وتوهمات وتوقف القلب. قد يكون السحب أكثر شدة من ذلك المترافق مع الأفيونات، وقد ينتج عنه الموت.
5. **التسمم**: كان التسمم بالباربيتيورات سبباً رئيسياً للموت منذ عدة عقود بسبب الجرعات المفرطة. يقترن تثبط التنفس الوخيم مع تثبيط قلبي وعائي مركزي وينتج عنه حالة شبيهة بالصدمة مع تنفس سطحي غير منتظم. تتضمن المعالجة التنفس الاصطناعي وإفراغاً للمعدة إذا كان الدواء قد تم تناوله حديثاً. [لاحظ: لا يوجد معاكس نوعي للباربيتيورات.] قد يكون التحال الدموي ضرورياً إذا أخذت كميات كبيرة من الدواء، وغالباً ما تساعد قلونة البول في إطراح الفينوباربيتال.



الشكل 8.9
التأثيرات الضائرة للباربيتيورات

VI. العوامل المركنة الأخرى

A. زولبيديم Zolpidem

على الرغم من أن الزولبيديم ليس مركباً بنزوديازيبينياً من حيث البنية إلا أنه يؤثر على مجموعة من عائلة مستقبلات البنزوديازيبين، BZ_1. لا يمتلك خصائص مضادة للاختلاج أو مرخية للعضلات، ويسبب قليلاً من تأثيرات السحب، وأرقاً ارتدادياً

أصغرياً، وتحملاً قليلاً (أو معدوماً) بالاستعمال المطول. يمتص الزولبيديم بسرعة من السبيل الهضمي ويمتلك بدء فعل سريع وعمراً نصفياً إطراحياً قصيراً (حوالي 3-2 ساعات). [لاحظ: تتوافر الآن تركيبة مديدة الإطلاق.] يخضع Zolpidem للأكسدة بالجملة P450 السيتوكرومية الكبدية فيعطي منتجات عاطلة. ولذلك فالأدوية التي تحرض هذه الجملة الإنزيمية قد تقصر من العمر النصفي للزولبيديم. والأدوية التي تثبط النظير الإنزيمي CYP3A4 قد تزيده. تتضمن التأثيرات الضائرة كوابيس، هياجاً، صداعاً، انزعاجاً معدياً معوياً، ونعاساً نهارياً.

B. زاليبلون Zaleplon

يشابه على نحو كبير الزولبيديم في أفعاله المنومة، ولكنه يسبب قدراً أقل من التأثيرات المتبقية على الوظيفة النفسية الحركية والإدراكية مقارنة مع Zolpidem أو البنزوديازيبينات، وقد يكون ذلك ناجماً عن الإطراح السريع مع العمر النصفي القصير (أقل من ساعة). يستقلب الدواء بالسيتوكروم CYP3A4 (راجع ص 15).

C. Eszopiclone

هو دواء غير بنزوديازيبيني، يعطى فموياً. وهو مركن (يعمل أيضاً على المستقبل BZ_1 مثل الزولبيديم والزاليبلون) ويستعمل لمعالجة الأرق. تبين أنه فعال المستعمل لمعالجة الأرق حتى الستة أشهر مقارنة مع الغفل. يمتص بسرعة (زمن الوصول للذروة ساعة واحدة)، ويستقلب بدرجة كبيرة بالأكسدة ونزع الميثيل بواسطة جملة السيتوكروم، ويطرح بشكل رئيسي في البول. يعادل عمره النصفي الإطراحي ست ساعات. تتضمن تأثيراته الضائرة القلق، جفاف الفم، الصداع، الوذمة المحيطية، النيمومة Somnolence والمذاق غير السار.

D. Ramelteon

هو مقلد انتقائي يعمل على مستقبلي الميلاتونين MT_1 و MT_2. في الحالة الطبيعية ينبه الضوء الشبكية التي ترسل إشارة إلى النواة الوطائية فوق التصالب والتي بدورها تنقل إشارة عبر سبيل عصبي طويل إلى الغدة الصنوبرية يثبط تحرير الميلاتونين منها. وعندما يحل الظلام ويتوقف الضوء عن الوقوع على الشبكية يزول التثبيط عن الميلاتونين وتبدأ الغدة بإفرازه. إن تنبيه مستقبلي الميلاتونين MT_1 و MT_2 بواسطة الميلاتونين في النواة الوطائية فوق التصالب بإمكانه تحريض النوم ويعتقد أنه يحافظ على النظم اليومي لدورة النوم والاستيقاظ الطبيعية. يستطب Ramelteon في معالجة الأرق الذي تكون فيه الشكوى الرئيسية ‘السقوط في النوم’ (زيادة الاستعداد للنوم). إمكانية الاعتماد على الدواء يعتقد أنها أصغرية حيث لا يوجد دليل على تأثيرات اعتمادية أو سحب، ولذلك يمكن إعطاؤه على المدى الطويل. التأثيرات الضائرة الشائعة تتضمن الدوار والتعب والنيمومة. وقد يزيد الدواء من مستويات البرولاكتين.

E. كلورال هيدرات Chloral Hydrate

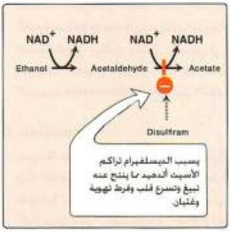
هو مشتق ثلاثي كلوريد من الأسيتيل ألدهيد يتحول في الجسم إلى المستقلب الفعال ثلاثي كلورايثانول Trichloroethanol. إنه مركن فعال ومنوم ويحرض خلال حوالي ثلاثين دقيقة على النوم الذي يدوم حوالي 6 ساعات. إلا أنه مهيج للسبيل الهضمي ويسبب انزعاجاً شرسوفياً، ويسبب إحساساً ذوقياً غير سار وغير معتاد. يتساند مع الإيتانول.

F. مضادات الهيستامين

تُعد مضادات الهيستامين المتاحة دون وصفة طبية ذات خصائص مركنة مثل Diphenyhydramine والدوكسيين لامين فعالّة في معالجة الأنماط الخفيفة من الأرق، ولكن هذه الأدوية غير فعالّة عادة لجميع حالات الأرق الخفيفة. إضافة إلى العديد من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة التي جعلتها أقل فائدة من البنزوديازيبينات. تسوق مضادات الهيستامين هذه كمنتجات عديدة متاحة دون وصفة طبية.

G. الإيثانول Ethanol

يمتلك تأثيرات مضادة للقلق ومركنة، ولكن سميته المحتملة تفوق منافعه. تعد الكحولية مشكلة طبية واجتماعية خطيرة. إن الإيثانول مثبط الـ CNS ويسبب تركيناً، وبالذات تنويماً مع ازدياد الجرعة. يمتلك الإيثانول منحني استجابة جرعة مسطح، ولذلك يحدث التركين على مجال واسع من الجرعة. يمتص الإيثانول بسهولة من الفم، وحجم توزعه قريب من حجم الماء الكلي في الجسم، ويستقلب بدرجة رئيسية في الكبد، أولاً إلى أسيتيل ألدهيد بوساطة ديخيدروجيناز الكحول، ومن ثم إلى أسيتات بوساطة ألدهيد ديهيدروجيناز (الشكل 9-9). يطرح معظمه عبر الكلية ولكن جزءاً منه يطرح عبر الرئتين. يتساند الإيثانول مع العديد من الأدوية المركنة وقد يسبب تثبيطاً شديداً لـ CNS مع مضادات البزوديازيبينات، أو الهيستامين، أو الباربيتورات. وقد يؤدي استهلاكه المزمن إلى مرض كبدي وخيم والتهاب معدي وأعواز غذائية. كما ينجم اعتلال عضلة القلب عن الشرب الكثيف. البنزوديازيبينات هي العلاج المختار لمعالجة سحب الكحول. الكاربامازيبين فعال في معالجة النوب الاختلاجية أثناء السحب.


NAD+
NADH
NAD+
NADH
Ethanol
Acetaldehyde
Acetate
Disulfiram
يسبب الديسلفيرام تراكم الأسيت ألدهيد ما ينتج عنه تبيغ وتسرع قلب وفرط تهوية وغثيان.

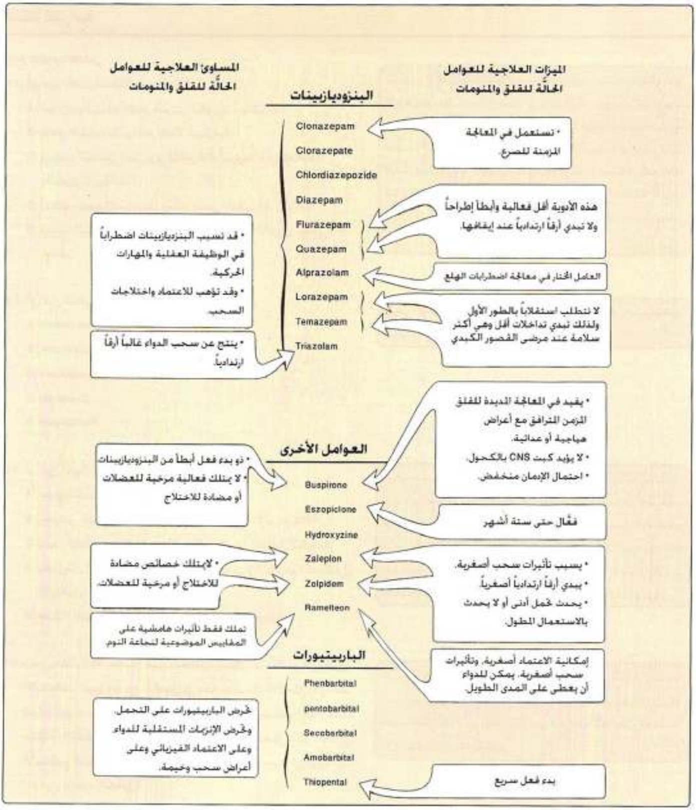
الشكل 9.9
استقلاب الإيثانول وتأثير الديسلفيرام

1. Disulfiram: يقوم بحصر أكسدة أسيت ألدهيد إلى حمض الخل بتثبيطه إنزيم ألدهيد ديهيدروجيناز (الشكل 9.9). ينتج عن هذا تراكم أسيت ألدهيد في الدم مسبباً هبات من التبيغ وتسرعاً قلبياً وفرط تهوية وغثياناً. وجد لثنائي السلفيرام استعمال عند الراغبين بشدة بإيقاف تناول الكحول. يتم تحريض استجابة تجنب شرطية بحيث يمتنع المريض عن الكحول لتجنب التأثيرات غير السارة لتراكم الأسيت ألدهيد المحرض بثنائي السلفيرام.

2. Naltrexone: معاكس أفيوني، متوفر فموياً أو بالحقن مع تأثير مديد، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على وصفه لمعالجة الاعتماد الكحولي ويجب أن يرافق بمعالجة نفسية داعمة. إنه أفضل تحملاً من ثنائي السلفيرام ولا يسبب التفاعل الإكراهي الذي يسببه ثنائي السلفيرام.

3. Acamprosate: يستخدم في برامج الإقلاع عن التدخين ولكن آلية عمله غير مفهومة بشكل جيد، ويجب أن يرافق بمعالجة نفسية داعمة.

يلخص الشكل 9-10 المزايا والمساوىء العلاجية لبعض الأدوية المنومة والحالة للقلق.


البنزوديازيبينات
Clonazepam
Clorazepate
Chlordiazepozide
Diazepam
Flurazepam
Quazepam
Alprazolam
Lorazepam
Temazepam
Triazolam
العوامل الأخرى
Buspirone
Eszopiclone
Hydroxyzine
Zaleplon
Zolpidem
Ramelteon
الباربيتيورات
Phenbarbital
pentobarbital
Secobarbital
Amobarbital
Thiopental

الميزات العلاجية للعوامل الحالّة للقلق والمنومات

- تستعمل في المعالجة المزمنة للصرع.

هذه الأدوية أقل فعالية وأبطأ إطراحاً ولا تبدي أرقاً ارتدادياً عند إيقافها.

العامل المختار في معالجة اضطرابات الهلع

لا تتطلب استقلاباً بالطور الأول ولذلك تبدي تداخلات أقل وهي أكثر سلامة عند مرضى القصور الكبدي

- يفيد في المعالجة الديدة للقلق المزمن المترافق مع أعراض هياجية أو عدائية.
- لا يؤيد كبت CNS بالكحول.
- احتمال الإدمان منخفض.

فعّال حتى ستة أشهر

- يسبب تأثيرات سحب أصغرية.
- يبدي أرقاً ارتدادياً أصغرياً.
- يحدث تحمل أدنى أو لا يحدث بالاستعمال المطول.

إمكانية الاعتماد أصغرية، وتأثيرات سحب أصغرية. يمكن للدواء أن يعطى على المدى الطويل.

بدء فعل سريع

المساوئ العلاجية للعوامل الحالّة للقلق والمنومات

- قد تسبب البنزوديازيبينات اضطراباً في الوظيفة العقلية والمهارات الحركية.
- وقد تؤهب للاعتماد واختلاجات السحب.

- ينتج عن سحب الدواء غالباً أرقاً ارتدادياً.

- ذو بدء فعل أبطأ من البنزوديازيبينات
- لا يمتلك فعالية مرخية للعضلات أو مضادة للاختلاج

- لايمتلك خصائص مضادة للاختلاج أو مرخية للعضلات.

تملك فقط تأثيرات هامشية على المقاييس الموضوعية لنجاعة النوم

تحرض الباربيتيورات على التحمل، وتحرض الإنزيمات المستقلبة للدواء وعلى الاعتماد الفيزيائي وعلى أعراض سحب وخيمة.

الشكل 10.9

الميزات والمساوئ العلاجية لبعض العوامل الحالّة للقلق والمنومة. CNS= الجملة العصبية المركزية

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.9. أي من العبارات التالية صحيح؟

A. البنزوديازيبينات تفتح قنوات الكلوريد مباشرة.
B. تبدي البنزوديازيبينات أفعالاً تسكينية.
C. يتطلب التحسن السريري للقلق 2-4 أسبوعاً من المعالجة بالبنزوديازيبينات.
D. تمتلك جميع البنزوديازيبينات بعض التأثيرات المركنة.
E. تسبب البنزوديازيبينات مثل مثبطات CNS الأخرى تخديراً عاماً.

الجواب = D. على الرغم من أن جميع البنزوديازيبينات تسبب تركيناً فإن الأدوية المسماة بالبنزوديازيبينات في الشكل 1-9 تروج من أجل معالجة اضطراب النوم. تعزز البنزوديازيبينات ارتباط الغابا بمستقبله مما يزيد نفوذية الكلوريد. البنزوديازيبينات لا تخفف الألم وإنما قد تنقص القلق المشارك للألم. وخلافاً لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات MAO فغن البنزوديازيبينات فعالة خلال عدة ساعات من الإعطاء. لا تسبب البنزوديازيبينات تخديراً عاماً، ولذلك تعد أدوية مأمونة ذات منسب علاجي عال.

2.9. أي من التالي هو منوم قصير الأمد؟

A. Phenoloarbital.
B. Diazepam.
C. Chlordiazepoxide.
D. Triazolam.
E. Flurazepam.

الجواب = D. تريازولام هو دواء قصير الفعل جداً ويستعمل كمساعد في التخدير السني

3.9. أي من العبارات التالية صحيحة؟

A. يبدي الفينوباربيتارل خصائص مسكنة.
B. يحرض الديازيبام والفينوباربيتارل جملة الإنزيم P450.
C. يفيد الفينوباربيتال في معالجة البورفيريا الحادة المتقطعة.
D. يحرض الفينوباربيتال التثبط التنفسي والذي يزداد بتناول الإيثانول.
E. يمتلك البوسبيرون أفعالاً شبيهة بالبنزوديازيبينات.

الجواب = D. تعد مشاركة الفينوباربيتال والإيثانول قاتلة. إن الفينوباربيتال غير قادر على تبديل عتبة الألم. الفينوباربيتال غير قادر على تغيير عتبة الألم، وهو فقط الذي يحرض الجملة P450 السيتوكرومية المستقلبة للأدوية بقوة. يمنع استعمال الفينوباربيتال في معالجة البورفيريا الحادة المتقطعة. البوسبيرون يفتقر إلى الخصائص المضادة للاختلاج والمرخية للعضلات التي تمتلكها البنزوديازيبينات ويسبب فقط تركيناً أصغرياً.

4.9. رجل عمره 45 عاماً أصيب بحادث سيارة وأحضر إلى غرفة الإسعاف. تبين وجود الكحول في دمه بمقدار 275 ملغ/دل عند قبوله. بينت سجلاته بالمشفى قبولاً سابقاً بسبب اختلاجات متعلقة بالكحول. أكدت زوجته أنه قد شرب الكحول بكثرة خلال الأسابيع الثلاثة السابقة. ما هي المعالجة التي يجب أن يزود بها إذا قرر سحب الكحول؟

A. لا توجد معالجة.
B. Lorazepam.
C. Phenobarbital.
D. Phenytoin.
E. Buspirone.

الجواب = B. من الأهمية معالجة النوب الاختلاجية المشاركة لسحب الكحول. البنزوديازيبينات، كالديازيبام وكلورديازيبوكسيد، واللورازيبام قصير الفعل، فعالة في السيطرة على هذه المشكلة. وهي أقل تركيناً من الفينوباربيتال والفينيتوين.

10

منبهات الجملة العصبية المركزية

I. نظرة عامة

يصف هذا الفصل مجموعتين من الأدوية التي تعمل بشكل رئيسي على تنبيه الجملة العصبية المركزية. المجموعة الأولى تتضمن المنبهات النفسية الحركية وتسبب الاستثارة والشمق وتنقص الشعور بالتعب وتزيد الفعالية الحركية. المجموعة الثانية تتضمن المهلوسات والأدوية المحاكية النفسية وتسبب تغيرات عميقة في نمط الأفكار والمزاج مع تأثيرات قليلة على جذع الدماغ والنخاع الشوكي. يلخص الشكل 10-1 الأدوية المنبهة للجملة العصبية المركزية. تمتلك منبهات CNS استعمالات سريرية متنوعة ولها أهمية لكونها قابلة للمعاقرة كما هي حال مثبطات الجملة العصبية المركزية المذكورة في الفصل 9 والمخدرات في الفصل 14 (الشكل 10-2).

منبهات الجملة العصبية المركزية

- **المنبهات النفسية الحركية**
  - *Amphetamine*
  - *Armodafinil*
  - *Atomoxetine*
  - *Caffeine*
  - *Cocaine*
  - *Dextroamphetamine*
  - *Lisdexamfetamine*
  - *Methylphenidate*
  - *Modafinil*
  - *Nicotine*
  - *Theobromine*
  - *Theophylline*
  - *Varenicline*
- **المواد المحدثة للهلوسة**
  - *Lysergic acid diethylamide (LSD)*
  - *Phencyclidine (PCP)*
  - *Tetrahydrocannabinol (THC)*

الشكل 1.10

ملخص للأدوية المنبهة للجملة العصبية المركزية (CNS).

II. المنبهات النفسية الحركية

A. مركبات الميثيل زانثين Methlxanthines

تتضمن هذه المجموعة الثيوفيلين الموجود في الشاي، والثيوبرومين الموجود في الكوكا، والكافيين. الكافيين هو المنبه الأكثر استهلاكا في العالم ويوجد بتراكيز عالية في القهوة، كما يوحج في الشاي ومشروبات الكولا وحلوى الشوكولا وفي الكوكا.

1. **آلية الفعل:** اقترح العديد من الآليات لأفعال الميثيل زانثين، منها إزفاء (تبادل مواقع) الكالسيوم خارج الخلوي، وازدياد cAMP، وازدياد cGMP نتيجة تثبيط الفسفو داي إستيراز، وحصار مستقبلات الأدينوزين- وتساهم هذه الآلية الأخيرة على الأرجح في تأثيرات الاستهلاك الاعتيادي للمشروبات الحاوية على الكافيين.

2. **الأفعال**

a. CNS: الكافيين الموجود في كوب إلى كوبين من القهوة (100-200 ملغ) ينقص الوهن ويزيد التيقظ العقلي كنتيجة لتنبيه القشر وباحات أخرى من الدماغ. يسبب استهلاك 1.5 ملغ من الكافيين (2-15 كوباً من القهوة) قلقاً ورعاشاً. يتنبه النخاع الشوكي بالجرعات العالية جداً من الكافيين (2-5 غ). قد يحدث التحمل نحو الخصائص المنبهة للكافيين بسرعة، أما السحب فيتظاهر بشعور بالتعب والتركين.

b. **الجملة القلبية الوعائية:** تمتلك الجرعة العالية من الكافيين تأثيرات إيجابية في التقلص العضلي للقلب وسرعته. [ملاحظة: زيادة قلوصية القلب قد تكون

ضارة للمرضى المصابين بخناق الصدر. كما أن تسرع القلب عند مرضى آخرين قد يحرض حدوث تقلصات بطينية باكرة.]

c. **الفعل المدر للبول**: يمتلك الكافيين فعلاً مدراً خفيفاً إذ يزيد إدرار الصوديوم والكلور والبوتاسيوم في البول.

d. **المخاطية المعدية**: يجب على الأشخاص المصابين بقرحات هضمية اجتناب المشروبات المحتوية على الميثيل زانثين لأنها تنبه إفراز حمض كلور الماء من مخاطية المعدة.

3. **الاستعمالات العلاجية**: يرخي الكافيين ومشتقاته العضلات الملساء القصيبية. [لاحظ أنها كانت سابقا العلاج الرئيسي للربو، وقد حلت محلها أدوية أخرى مثل مقلدات بيتا-2 والستيرويدات القشرية.]

4. **الحرائك الدوائية**: تمتص الميثيل زانثينات بالطريق الفموي جيداً. ويتوزع الكافيين عبر الجسم بما فيه الدماغ، وتعبر الأدوية المشيمة إلى الجنين ويتم إفرازها في حليب الأم المرضع. تستقلب جميع مركبات الميثيل زانثين في الكبد وتطرح مستقلباتها في البول.

5. **التأثيرات الضائرة**: تسبب الجرعات المعتدلة من الكافيين أرقاً وقلقاً وهياجاً. يحدث التسمم بالجرعات العالية، ويتظاهر بالقيء والاختلاجات. الجرعة المميتة من الكافيين هي حوالي 10 غ (حوالي مئة كوب من القهوة) وهي تحرض حدوث اللانظميات، ولذلك فإن الوفاة بسبب الكافيين بعيدة الاحتمال جدا. يحدث النوام والهياج والصداع عند الذين يستهلكون الكافيين بشكل روتيني أكثر من 600 ملغ باليوم (أي تقريباً ستة أكواب من القهوة يومياً) ومن ثم يتوقفون فجأة.

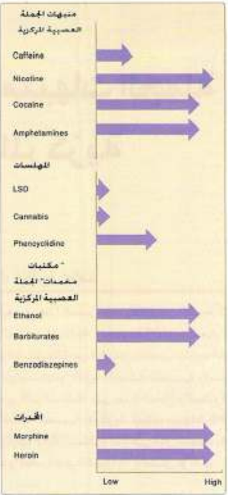
B. نيكوتين Nicotin

النيكوتين هو المكون الفعال في التبغ، وعلى الرغم من أنه لا يستعمل علاجياً في الوقت الحالي (إلا في معالجة الإقلاع عن التدخين، ص 117) فإنه لا يزال مهماً لكونه الأكثر استعمالا (بعد الكافيين) كمنبه للجملة العصبية المركزية، والدواء الأكثر معاقرة بعد الكحول. وبالمشاركة مع القطران وأول أكسيد الكربون الموجود في دخان السجائر فإن النيكوتين يمثل عامل اختطار رئيسيا في الأمراض الرئوية والقلبية الوعائية والعديد من السرطانات وأمراض أخرى. كما أن علاج الاعتماد عليه ليس سهلاً.

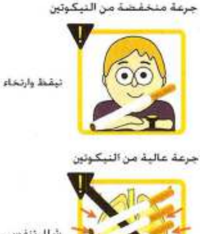
1. **آلية الفعل**: يسبب النيكوتين بجرعاته المنخفضة تنبيهاً للعقد الذاتية فينزع استقطابها، وتسبب الجرعات العالية حصاراً عقدياً. توجد المستقبلات النيكوتينية في عدد من المواقع في الجملة العصبية المركزية ولها علاقة بالخصائص المنبهة للدواء.

2. **الأفعال**

a. **CNS**: إن النيكوتين ذواب بدرجة عالية في الشحوم، ويعبر الحائل الدموي الدماغي بسهولة. يسبب تدخين السجائر أو تناول جرعات منخفضة من النيكوتين درجة ما من الشمق Euphoria والتيقظ والاسترخاء، كما أنه يحسن الانتباه والتعلم وحل المشاكل وزمن الارتكاس. تسبب الجرعات العالية من النيكوتين شللاً تنفسياً مركزياً وهبوطاً شديداً في الضغط بسبب الشلل البصلي (الشكل 10-3). النيكوتين مثبط للشهية.



الشكل 2.10
الاحتمال النسبي للاعتماد الفيزيائي على المواد المعاقرة.



الشكل 3.10
أفعال النيكوتين في الجملة العصبية المركزية.

b. **التأثيرات المحيطية:** التأثيرات المحيطية للنيكوتين معقدة. إن تنبيه العقد الودية أو لب الكظر يزيد ضغط الدم وسرعة القلب. ولذلك فإن استعمال التبغ ضار بشكل خاص عند مرضى ارتفاع الضغط. ويعاني العديد من المرضى المصابين بأمراض وعائية محيطية من تفاقم الأعراض بسبب التدخين، فمثلاً يمكن أن يؤدي التقبض الوعائي المحرض بالنيكوتين إلى نقصان جريان الدم الإكليلي مما يسيء لمريض الخناق الصدري. كما يزيد تنبيه العقد اللاودية النشاط الحركي للأمعاء. وفي الجرعات الأعلى ينخفض ضغط الدم ويتوقف النشاط في السبيل الهضمي وعضلية المثانة كنتيجة لحصار العقد اللاودية المحرض بالنيكوتين.

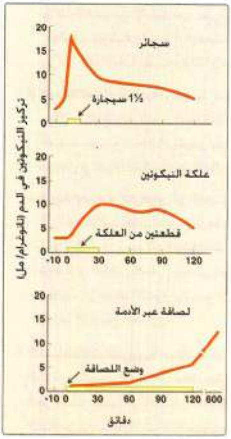
احتمال الإدمان
Nicotine

الشكل 4.10
يؤدي تناول النيكوتين إلى احتمال الإدمان.

3. **الحرائك الدوائية:** النيكوتين ذواب بدرجة عالية في الشحم، ولذلك فهو يمتص بسهولة من مخاطية الفم والرئتين والمخاطية الهضمية والجلد. يعبر النيكوتين الغشاء المشيمي ويُفرز في حليب الأم المرضع. تحتوي غالبية السجائر على 6-8 ملغ من النيكوتين، ويستنشق المدخن 1-2 ملغ من النيكوتين في كل سيجارة. الجرعة المميتة الحادة 60 ملغ. إن أكثر من 90% من النيكوتين المستنشق يتم امتصاصه. تتم تصفية النيكوتين باستقلابه في الرئة والكبد ثم إطراحه في البول. ويتطور تحمل تأثيراته السمية بسرعة، غالباً خلال بضعة أيام من بدء الاستعمال.

4. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات العصبية المركزية الهياج والرعاش. وقد يسبب النيكوتين أيضاً معصاً معوياً وإسهالاً ويزيد سرعة القلب وضغط الدم. كما يزيد تدخين السجائر معدل استقلاب للعديد من الأدوية.

5. **متلازمة السحب:** كما في الأدوية الأخرى في هذه المجموعة، فإن النيكوتين هو مادة مسببة للإدمان، حيث يتطور الاعتماد الفيزيائي بسرعة وقد يكون شديداً (الشكل 10-4). يتظاهر السحب بهياج وقلق وتململ وصعوبة في التركيز وصداع وأرق، كما تتأثر الشهية، ويحدث ألم بطني غالباً. [ملاحظة: إن برامج الإقلاع عن التدخين التي تتضمن معالجتين دوائية وسلوكية هي الأكثر نجاحاً في مساعدة الأشخاص في التوقف عن التدخين.] لقد تبين أن كلاً من اللصاقة عبر الجلد والعلكة الحاويتين على النيكوتين تنقص أعراض سحب النيكوتين وتساعد المدخنين على إيقاف التدخين. مثلاً، إن التركيز الدموي للنيكوتين الناتج عن استعمال علكة النيكوتين يعادل حوالي نصف المستوى الذروي الذي يحدثه التدخين (الشكل 10-5). يمكن للبيوبروبيون Bupropion (وهو مضاد اكتئاب؛ ص 143) أن ينقص من اشتهاء السجائر.



الشكل 5.10
تراكيز النيكوتين الدموية عند الأفراد المدخنين أو الذين يمضغون الصمغ النيكوتيني أو الذين يستعملون لصاقة نيكوتينية عبر الأدمة.

C. فارينيكلين Varenicline

هو مشابه جزئي للمستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية العصبية $\alpha_4\beta_2$ في الجملة العصبية المركزية. ولأنه مشابه جزئي فقط، فإنه يسبب تأثيرات شمقية أقل من تلك التي يسببها النيكوتين نفسه (النيكوتين هو مشابه كامل لهذه المستقبلات). ولذلك، فإنه مفيد كدواء إضافي في الإقلاع عن التدخين عند المرضى الذين يعانون من أعراض سحب النيكوتين. كما أن الفارينيكلين يميل نحو إضعاف تأثيرات الثواب للنيكوتين إذا انتكس المريض وعاد إلى التدخين. يجب أن يراقب المرضى خوفاً من توارد أفكار انتحارية وكوابيس اليقظة وتبدلات المزاج.

D. كوكايين Cocaine

هو دواء مسبب للإدمان، غير باهظ الثمن، ومتوافر على نحو واسع، حيث يعاقره يومياً أكثر من ثلاثة ملايين شخص في الولايات المتحدة، ولذلك فقد صنف في الجدول II من قبل وكالة مكافحة المخدرات الأمريكية.

1. **آلية الفعل:** إن آلية فعله الرئيسية المسؤولة عن تأثيراته المحيطية والمركزية هي حصار استرداد أحاديات الأمين (نورإيبينيفرين، سيروتونين، ودوبامين) إلى داخل النهايات قبل المشبكية التي تحررت منها النواقل العصبية (الشكل 10-6). ينجم هذا الحصار عن ارتباط الكوكايين بنواقل استرداد أحادية الأمين وهذا يطيل ويقوي الأفعال المركزية والمحيطية لأحاديات الأمين هذه. وبشكل خاص، تؤدي إطالة التأثيرات الدوبامينية في جهاز السعادة الدماغية (الجهاز الحوفي) إلى حدوث الشمق الشديد الذي يسببه الكوكايين في البداية. يؤدي التناول المزمن للكوكايين إلى نفاد الدوبامين والذي يؤدي إلى الدخول في حلقة معيبة من اشتهاء الكوكايين والذي يفرج الاكتئاب الشديد بشكل مؤقت (الشكل 10-7).

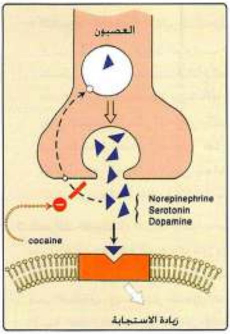
2. **الأفعال**

a. **CNS:** تنجم التأثيرات السلوكية الكوكايين عن قدرته على تنبيه القشر وجذع الدماغ. يزيد الكوكايين التيقظ العقلي ويسبب شعوراً بالعافية والشمق شبيهاً بذلك الناجم عن الأمفيتامين. على نحو شبيه بالأمفيتامين، يسبب الكوكايين إهلاسات وتوهمات زَوَرية أو توهمات العظمة. يزيد الكوكايين النشاط الحركي، وفي جرعاته العالية يسبب رعاشاً واختلاجات، يليه تثبيطاً تنفسي ودوراني.

b. **الجملة العصبية الودية:** محيطياً، يقوي الكوكايين فعل النورإيبينيفرين ويسبب متلازمة المحاربة أو الفرار المميزة لتنبيه الودي، ويرافق ذلك تسرع القلب وارتفاع الضغط وتوسع الحدقة وتقبض وعائي محيطي. تقترح الأدلة الحديثة حدوث اختلال في قدرة منعكسات مستقبلات الضغط على درء التأثير الرافع للضغط.

c. **فرط الحرارة:** الكوكايين هو الوحيد من بين الأدوية المحظورة الذي قد يؤدي إلى الوفاة ليس فقط بفعل الجرعة وإنما بسبب ميله لإحداث فرط الحرارة. [ملاحظة: إن معدلات الوفيات الناجمة عن الجرعة المفرطة من الكوكايين ترتفع في الطقس الحار.] وحتى الجرعة الصغيرة من الكوكايين داخل الأنف يمكنها أن تضعف التعرق وتوسع الأوعية الدموية الجلدية. كما ينقص أيضاً إدراك الانزعاج الحراري.

3. **الاستعمالات السريرية:** يمتلك الكوكايين فعلاً مخدراً موضعياً، وهو الاستعمال العلاجي الوحيد للكوكايين. مثلاً، يطبق الكوكايين موضعياً كمخدر موضعي أثناء الجراحات العينية والأذنية والأنفية والحنجرية. ينتج الفعل المخدر الموضعي للكوكايين من حصاره لقنوات الصوديوم الفعالة فولتاجياً، وقد يساهم تداخله مع قنوات البوتاسيوم في قدرته على إحداثه للانظميات القلبية. [ملاحظة: الكوكايين هو المخدر الموضعي الوحيد الذي يسبب تقبضاً وعائياً. هذا التأثير مسؤول عن التخثر وانثقاب الحاجز الأنفي المرافق للاستنشاق المزمن للكوكايين.]



الشكل 6.10
آلية فعل الكوكايين.

احتمال الإدمان
Rx
Cocaine
Amphetamine

الشكل 7.10
يمتلك الكوكايين والأمفيتامين احتمال الإدمان.

4. **الحرائك الدوائية**: غالباً ما يتم تعاطي الكوكايين ذاتياً بالمضغ أو داخل الأنف أو التدخين أو وريدياً. تحدث ذروة تأثيره خلال 15-20 دقيقة بعد الإعطاء الأنفي لمسحوق الكوكايين ويختفي فعله خلال 1-1.5 ساعة. تحدث تأثيرات سريعة وقصيرة الأمد بعد الحقن الوريدي للكوكايين أو بعد تدخين الدواء (الشكل الـ Crack). بسبب أن بدء فعله سريعاً جداً فإن احتمال الجرعة المفرطة و الاعتماد يكون أعظمياً بالحقن الوريدي بتدخين سجائر الكوكايين المكسرة Crack Smoking. يتم نزع إستر ونزع ميثيل من الكوكايين فيتحول إلى بينزوييل كونين Benzoylecgonine الذي يطرح في البول. إن كشف هذه المادة في البول يدل على تعاطي الكوكايين.

5. التأثيرات الضائرة

a. **القلق**: التناول الحاد للكوكايين يؤدي لحدوث استجابة سمية تتمثل في ارتكاس قلقي يتظاهر بفرط ضغط الدم وتسرع القلب والتعرق والزورانية. وبسبب إحداثه للهياج فإن معظم المعاقرين للكوكايين يتناولون مع الكحول. هناك منتج من مستقلبات الكوكايين مع الإيثانول هو كوكا إيثيلين وهو أيضاً ذو مفعول نفسي ويعتقد أنه يساهم في السمية القلبية.

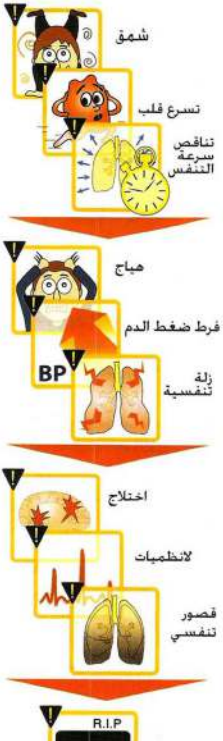
b. **الاكتئاب**: ينبه الكوكايين (على نحو شبيه بالأدوية المنبهة الأخرى) الجملة العصبية المركزية ويلي ذلك فترة من الاكتئاب العقلي. يتعرض المدمن لدى سحب الكوكايين إلى اكتئاب فيزيائي وعاطفي بالإضافة إلى الهياج. يمكن معالجة هذه الأعراض بالبنزوديازيبنات أو الفينوثيازينات.

c. **تأثيرات سمية**: يحرض الكوكايين على حدوث اختلاجات ولانظميات قلبية مميتة (الشكل 10-8). قد يتطلب الأمر إعطاء الديازيبام وريدياً لضبط الاختلاجات المحرضة بالكوكايين وإعطاء البروبرانولول للسيطرة على اللانظميات القلبية. إن وقوع احتشاء عضل القلب لا يتعلق بجرعة الكوكايين أو مدة استعماله أو طريق الإعطاء. ليس هناك واسم لتحديد هؤلاء الأشخاص الذين قد تحدث لديهم تأثيرات قلبية مهددة للحياة بعد تعاطي الكوكايين.

D. أمفيتامين Amphetamine

هو أمين ودي غير كاتيكولاميني، ويبدي تأثيرات عصبية وسريرية مشابهة تماماً للكوكايين. ديكسترو أمفيتامين هو مادة رئيسية من مركبات هذا الصنف. ميثامفيتامين (يعرف بالسريع) هو مشتق من الأمفيتامين، يمكن تدخينه، وهو مفضل لدى الكثير من المعاقرين.

1. **آلية الفعل**: كما في الكوكايين، فإن تأثيرات الأمفيتامين على CNS والجملة العصبية المحيطية هي تأثيرات غير مباشرة، حيث يعتمد كلاهما على ارتفاع مستوى النواقل العصبية الكاتيكولامينية في الأحياز المشبكية. يحقق الأمفيتامين هذا التأثير بإطلاقه لمخازن الكاتيكولامينات داخل الخلوية (الشكل 10-9). ولأن الأمفيتامين يثبط إنزيم أوكسيداز أحادي الأمين (MAO)، يتم بسرعة إطلاق مستويات عالية من الكاتيكولامينات في الأحياز المشبكية. إن التأثيرات السلوكية للأمفيتامين ومشتقاته شبيهة بالكوكايين على الرغم من اختلاف آلية الفعل.



الشكل 8.10
التأثيرات الرئيسية للكوكايين.

2. الأفعال

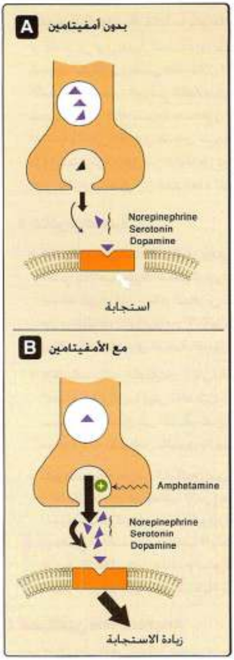
a. **CNS**: تنجم التاثيرات السلوكية للأمفيتامين عن إطلاق الدوبامين والنورإيبينيفرين. ينبه الأمفيتامين كامل المحور الدماغي النخاعي، وجذع الدماغ والبصلة. يؤدي هذا إلى ازدياد التيقظ ونقص التعب ونقص الشهية والأرق. إن التأثيرات المنبهة للجملة العصبية المركزية للأمفيتامين ومشتقاتها دفعت إلى استعماله في معالجة الأطفال المصابين بفرط النشاط، ومعالجة التغفيق (النوم الانتيابي) ولضبط الشهية. يمكن أن تسبب الجرعات العالية حالة ذهانية واختلاجات.

b. **الجملة العصبية الذاتية**: إضافة إلى فعله الواضح في الجملة العصبية المركزية فإن الأمفيتامين يؤثر في الجملة الأدرينية بشكل غير مباشر فينبه المستقبلات من خلال إطلاقه للنورإيبينفرين.

3. **الاستعمالات العلاجية**: تتضمن العوامل التي تحد من الفائدة العلاجية للأمفيتامين الاعتماد النفسي والفيزيولوجي (مشابه لذلك الذي للكوكايين) وحدوث التحمل نحو التأثيرات المشمقة والمقمهة مع الاستعمال المزمن. [ولكن التحمل أقل للتأثيرات السمية العصبية المركزية (مثل الاختلاجات).]

a. **اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط (ADHD)**: بعض الأطفال اليافعين مفرطو الحركة وليس لديهم القدرة على المشاركة في أي نشاط لأكثر من بضع دقائق. إن dextroamphetamine ومشتق الأمفيتامين methylphenidate قادران على تحسين الانتباه وتخفيف العديد من المشاكل السلوكية المرافقة لهذه المتلازمة وإنقاص فرط الحركية التي يبديها هؤلاء الأطفال. Lisdexamfetamine هو طليعة دوائية تتحول إلى dextroamphetamine بعد الامتصاص والاستقلاب الهضمي، وهو يطيل مدة انتباه المريض مما يحسن أداءه الوظيفي في المدرسة. Atomoxetine هو دواء غير منبه، ومصادق عليه لمعالجة الأطفال والبالغين المصابين بـ ADHD. [ملاحظة: يجب أن لا يعطى هذا الدواء للأشخاص الذين يتناولون مثبطات MAO ويوصى بعدم إعطائه لمرضى الزرق ضيق الزاوية.] وخلافاً لـ methylphenidate الذي يحصر استرداد الدوبامين فإن Atomoxetine يثبط استرداد النورإيبينيفرين، كما أنه لا يسبب الاعتياد وهو ليس من المواد الخاضعة لرقابة القانون.

b. **النوم الانتيابي (التغفيق) Narcolepsy**: هو اضطراب نومي نادر نسبياً، يتميز بنوب من النوم أثناء النهار بشكل خارج عن السيطرة، ويترافق أحياناً بالجمدة catalepsy أو فقدان السيطرة على العضلات، أو حتى الشلل في حالات الانفعال القوي كما في حالات الضحك. ولكن المشكلة التي يعالج لأجلها المريض هي النوم وذلك باديوة كالأمفيتامين أو ميثيل فينيدات. ومؤخراً طرح دواء أحدث هو modafinil ومشتقه armodafinil (R-entanomer) لمعالجة النوم الانتيابي. يسبب modafinil تأثيرات شمقية ونفسية أقل، وتبدلاً أقل في المزاج والإدراك والتفكير، وشعوراً يتوافق مع منبهات عصبية مركزية أخرى، كما أنه يعزز اليقظة. آلية فعله غير واضحة، ولكنها قد تتعلق بالجهازين الأدريني والحوفي. على الرغم من أنها تبدو مختلفة عن آلية فعل الأمفيتامين. Modafinil فعال عن طريق الفم، ويتوزع



الشكل 9.10
آلية فعل الأمفيتامين.

على نحو جيد في الجسم، ويخضع لاستقلاب كبدي شديد، وتطرح مستقلباته في البول. من التأثيرات الضائرة الرئيسية الصداع والغثيان والتهاب الأنف. هناك دليل ما يشير إلى إمكانية حدوث الاعتماد الفيزيائي مع Modafinil.

4. **الحرائك الدوائية:** يمتص الأمفيتامين بشكل كامل من السبيل المعدي المعوي، ويستقلب في الكبد ويطرح في البول. [ملاحظة: إن إعطاء عوامل مقلونة للبول يزيد من الأشكال غير المشردة من الدواء وينقص من إطراحه.] إن الأشخاص الذين يعاقرون الأمفيتامين يتعاطونه بالحقن الوريدية أو بتدخينه. يدوم الشمق الذي يسببه بالأمفيتامين 4-6 ساعات–أي أطول بثمانية أضعاف من تأثيرات الكوكايين.

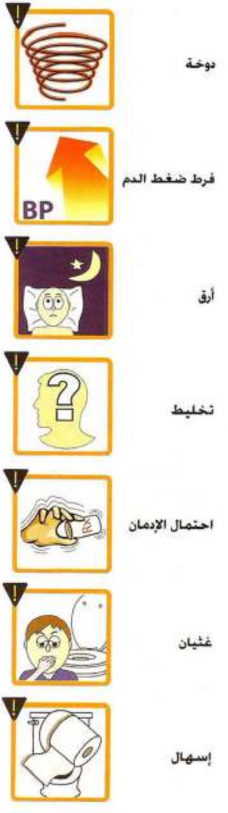
5. **التأثيرات الضائرة:** يسبب الأمفيتامين إدماناً ويؤدي إلى الاعتماد والتحمل وسلوك السعي وراء الدواء (Drug-Seeking Behavior). كما يمتلك التأثيرات غير المرغوبة التالية:

a. **تأثيرات مركزية:** تتضمن التأثيرات المركزية غير المرغوبة: الأرق والهياج والضعف والدوخة والرعاش ومنعكسات مفرطة النشاط (الشكل 10-10). يسبب الأمفيتامين أيضاً تخليطاً وهذياناً وحالات هلع ونزعات انتحارية ولا سيما عند المصابين بأمراض عقلية. الاستعمال المزمن للأمفيتامين يسبب حالة ذهان الأمفيتامين وهي تشبه النوب الذهانية المرافقة للفصام. يرافق الاستعمال المديد للأمفيتامين حدوث اعتماد نفسي وفيزيائي، ولكن تَحمُّل تأثيراته يحدث خلال بضعة أسابيع. تعالج الجرعة المفرطة من الأمفيتامين بالكلوربرومازين أو بالهالوبيريدول الذي يخفف الأعراض العصبية المركزية وارتفاع الضغط بسبب تأثيراته الحاصرة لألفا الأدرينية. تنجم التأثيرات المقمِّهة للأمفيتامين عن تأثيره على مركز الإطعام الوطائي الوحشي. إن 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (يعرف أيضاً كـ MDMA أو Ecstasy) هو مشتق صنعي لـ methamphetamine مع خصائص منبهة ومولدة للإهلاسات (ص 537).

b. **تأثيرات قلبية وعائية:** إلى جانب تأثيراته العصبية المركزية، يسبب الأمفيتامين خفقاناً ولانظميات قلبية وارتفاع الضغط وألماً خناقياً ووهطاً دورانياً. قد يحدث أيضاً صداع وقشعريرة وتعرق غزير. ونظراً لتأثيراته القلبية الوعائية فيجب عدم إعطاء الأمفيتامين للمصابين بمرض قلبي وعائي أو الذين يتناولون مثبطات MAO.

c. **تأثيرات هضمية:** يؤثر الأمفيتامين في الجهاز الهضمي مسبباً غثياناً وقيئاً ومغصاً بطنياً وإسهالاً. يزيد إعطاء بيكربونات الصوديوم من إعادة امتصاص الديكستروامفيتامين من النبيبات الكلوية إلى مجرى الدم.

d. **موانع الاستعمال:** يجب عدم استعمال الدواء عند المصابين بارتفاع الضغط أو الأدواء القلبية الوعائية أو فرط الدرقية أو الزرق أو عند الذين لديهم سوابق معاقرة الأدوية.



الشكل 10.10
التأثيرات الضائرة للأمفيتامينات.

F. ميثيل فينيدات Methylphenidate

هو منبه للجملة العصبية المركزية شبيه بالأمفيتامين، وقد يؤدي استعماله إلى معاقرته، على الرغم من أن احتمال الإدمان هو مثار للجدل. ويصنف هذا الدواء في

الجدول الثاني II من الأدوية (ص 541). وهو من أكثر الأدوية وصفاً عند الأطفال. ويقدر أن 4-6 مليون طفل في الولايات المتحدة يتناول الميثيل فيندات يومياً من أجل ADHD. لقد تمت الموافقة على استعمال على مصاوغه isomer الديكمسيثيل فيندات dexmethylphenidate.

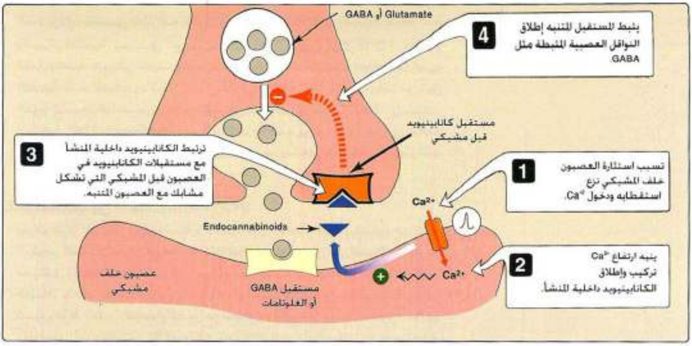
1. **آلية الفعل:** قد ينتج الأطفال المصابون بـ ADHD إشارات دوبامينية ضعيفة، ويقترح ذلك أن النشاطات المثيرة للاهتمام تعطي هؤلاء الأطفال مكافأة أقل. إن آلية التأثير المنبه للميثيل فيندات غير مفهومة في الوقت الحاضر، ولكن دراسة حديثة استعملت التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET-scan قد فتحت بعض الأفق المحتملة. فقد أظهرت أن الميثيل فينيدات يثبط نقل الدوبامين بدرجة أقوى من الكوكايين فتجعل الدوبامين متوافراً بشكل أكبر. [ملاحظة: قد يكون الميثيل فينيدات أقل احتمالاً لأن يُعاقَر إذا ما قورن بالكوكايين، لأنه أبطأ دخولاً إلى الدماغ منه فلا يزيد مستويات الدوبامين بسرعة مثلما يفعل الكوكايين.]
2. **الاستعمالات العلاجية:** لقد استعمل الميثيل فينيدات لعدة عقود من أجل معالجة ADHD عند الأطفال من عمرٍ ستة إلى ستة عشر عاماً. وهو فعال أيضاً في معالجة النوم الانتيابي. وخلافاً للميثيل فينيدات، فإن dexmethylphenidate غير مستطب في معالجة النوم الانتيابي.
3. **الحرائك الدوائية:** يمتص كل من الميثيل فيندات والديكسيميثيل فينيدات بسهولة عند الإعطاء الفموي. وتفوق تراكيزها في الدماغ تلك التي في البلازما. يطرح الناتج المنزوع الإستر، حمض الريتالينيك، في البول.
4. **التفاعلات الضائرة:** التأثيرات المعدية المعوية هي الأكثر شيوعاً وتتضمن ألماً بطنياً وغثياناً، وتشمل التفاعلات الأخرى القمه والأرق والنرفزة والحمى. ويبدو أن الميثيل فينيدات يزيد من تواتر النوب عند مرضى الصرع ولا سيما إذا كان المريض يتناول مضادات الاكتئاب. يمنع استعمال الميثيل فيندات عند المصابين بالزرق.
5. **التداخلات الدوائية:** بينت الدراسات إمكانية تداخل الميثيل فيندات في استقلاب الوارفارين والدايفينيل هيدانتوين والفينوباربيتال والبريميدون ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات.

III. المواد المحدثة للهلوسة (المهلِّسات) Hallucinogens

تمتلك بعض الأدوية تأثيراً رئيسياً يكمن في القدرة على تحريض حالات من تبدل الإدراك وتذكر الأحلام. وتترافق العديد من حالات التبدل هذه بتغيرات في اللون والسطوع في البيئة مع تغير مستمر في الأشكال والألوان. إن الأشخاص الذي يقعون تحت تأثير هذه الأدوية يصبحون غير قادرين على اتخاذ قرارات عادية لأن الدواء يؤثر على التفكير العقلاني لديهم. تعرف هذه المركبات بالمهلسات أو الأدوية المحاكية للذهان.

A. ثنائي إيثيلامين حمض اللايسيرجيك
Lysergic acid diethylamide: LSD

يؤثر LSD على العديد من المواقع في الجملة العصبية المركزية، ويبدي فعالية مقلدة للسيروتونين في المستقبلات 5-HT_1 قبل الشبكية في الدماغ المتوسط، كما ينبه مع مستقبلات 5-HT_2، وتتفعل الجملة العصبية الودية مسببة توسع الحدقة ارتفاع ضغط الدم وانتصاب الشعر وارتفاع حرارة الجسم. يمكن أن تحرض الجرعات الفموية

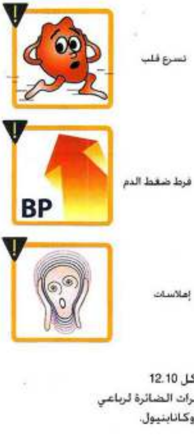

GABA أو Glutamate
4
يثبط المستقبل التنبه إطلاق النواقل العصبية المثبطة مثل GABA
مستقبل كانابينويد قبل مشبكي
3
ترتبط الكانابينويد داخلية المنشأ مع مستقبلات الكانابينويد في العصبون قبل المشبكي التي تشكل مشابك مع العصبون المتنبه.
1
تسبب استثارة العصبون خلف المشبكي نزع استقطابه ودخول Ca²⁺.
Ca²⁺
Endocannabinoids
2
ينبه ارتفاع Ca²⁺ تركيب وإطلاق الكانابينويد داخلية المنشأ.
Ca²⁺
عصبون خلف مشبكي
مستقبل GABA أو الغلوتامات

الشكل 11.10
مستقبل الكانابينويد. GABA = حمض غاما أمينوبوتيريك.

المنخفضة من LSD حدوث إهلاسات مع ألوان فاقعة، كما يحدث تبدل في المزاج أيضاً. ويحدث تحمل واعتماد فيزيائي، ولكن الاعتماد الحقيقي نادر. تتضمن التأثيرات الضائرة فرط المنعكسات والغثيان والضعف العضلي. قد تسبب الجرعات العالية تغيرات ذهانية مديدة عند الأشخاص المستعدين. يمكن للهالوبيريدول ومضادات الذهان الأخرى أن تحصر الفعل المهلس لـ LSD وتجهض هذه المتلازمة بسرعة.

B. رباعي هيدروكانابينول Tetrahydrocannabinol (THC)

القلواني الرئيسي ذو الفعالية النفسية الموجود في الماريجوانا هو دلتا-9-تتراهيدرو كانابينول (THC) المتوافر باسم Dronabinol. واعتماداً على الوضع الاجتماعي فإن TCH يسبب شمقاً يليه نعاساً وارتخاء إضافة إلى تأثيره قصير الأمد على الذاكرة والنشاط العقلي، مثل ذلك المطلوب لقيادة سيارة. تتضمن تأثيراته الواسعة: تنبيه الشهية، جفاف الفم Xerostamia، إهلاسات بصرية، وتوهمات، وتعزيز النشاط الحسي. لقد عثر على مستقبلات لـ THC تدعى CB1 في النهايات العصبية المثبطة قبل المشبكية التي تتشابك مع العصبونات الهرمية. تقترن مستقبلات CB1 مع البروتين G، على نحو مشابه للجاثن داخلية المنشأ في الجهاز الأفيوني فقد تم تحديد كانابينويدات داخلية في الجملة العصبية المركزية. ترتبط هذه المركبات مع مستقبلات CB1، وهي مشتقة من الغشاء ويتم تركيبها عند الطلب، وقد تعمل كمعدلات عصبية موضعية (الشكل 10-11). إن تأثير THC يحدث بتواسط مستقبلات CB1 ولا يزال قيد الدراسة. تظهر تأثيرات THC فوراً بعد تدخين الدواء، ولكن التأثيرات الأعظمية تأخذ حوالي عشرين دقيقة، وتزول التأثيرات بشكل كبير بعد ثلاث ساعات. يعطى Dronaloinol فموياً، وذروة تأثيره خلال 2-4 ساعات. تدوم التأثيرات ذات المفعول النفسي حتى ست ساعات، ولكن تأثيراته المنبهة للشهية قد تستمر حتى 24 ساعة. الدواء ذواب بدرجة عالية في الشحم، وحجم توزعه كبير. ويستقلب THC بدرجة كبيرة في الكبد بوساطة الأوكسيداز ذو الوظيفة المختلطة. ويطرح معظمه بالطريق


!
تسرع قلب
!
BP
فرط ضغط الدم
!
إهلاسات

الشكل 12.10
التأثيرات الضائرة لرباعي هيدروكانابينول.

الصفـراوي. تتضمـن تأثيراتـه الضائرة زيـادة سـرعة القلب وهبـوط ضغط الدم واحمرار الملتحمة. يحدث في الجرعات العالية ذهان سمي (الشكل 10-12). ويحدث تحمل واعتماد فيزيائي خفيف باستمرار استعمال الدواء. يستطب Dronabinol كمنبه للشـهية عنـد المصابين بالإيدز الذيـن يفقدون وزنهـم. كما يعطى أحيانـاً من أجل القيء الشـديد الناجم عن العلاج الكيميائي للسرطان (راجع ص 337). إن معاكس مسـتقبل CB1 الـ Rimonabant (وهو قيد التجربة السـريرية حاليا) فعال في معالجة البدانة، وقد وجد أنه ينقص الشـهية ووزن الجسم، ولكنه يسبب بعض الاضطرابات النفسية كالقلق والاكتئاب.

C. فينسايكليدين Phencyclidine (PCP)

يعرف بغبار الملائكة، ويثبط اسـترداد الدوبامين، و5-HT والنورأبينفرين. إن الفعل الرئيسي للفينسايكليدين هو حصره لقناة شاردية منظمة من قبل النميط NMDA من مسـتقبل الغلوتامات، ويؤدي ذلك إلى منع مرور الشـوارد المهمة (لا سيما Ca^{2+}) عبر القنـاة. يمتلك الفينسـايكليدين أيضـاً فعالية مضادة للكولـين، ولكنها المدهش أنها تسـبب فرط إلعاب. الفينسايكليدين هو مضاهـىء للكيتامين ويسبب تخديراً تفارقياً (المريـض غير متحسـس للألم، ولكنه غـير فاقد للوعي) وتسـكيناً. في هذه الحالة، يسـبب في هـذه الحالة خدراً في الأطراف، ومشـية ترنحيـة (متمايلـة)، وتلعثماً في الكلام، وصلابة عضلية. ويحدث أحياناً سـلوك عدائي أو غريب. ينجم عن الجرعة المفرطة تخدير وخبل وسبات، ولكن تبقى العينان مفتوحتين على نحو غريب. وتزداد الحساسـية نحـو المنبهات الخارجيـة، وقد تدوم التأثـيرات العصبيـة المركزية لمدة أسبوع. يتطور التحمل غالباً مع الاستعمال المستمر.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.10 شـاب مصاب بهياج شـديد، أحضر إلى غرفة الإسـعاف برفقة الشـرطة. وقد أظهر الفحص النفسـي أنه كان يشـتمّ الكوكايين عدة مرات في الأيام القليلة السـابقة، وآخر مرة كانت منذ عشـر سـاعات. أعطي دواء سبب له تركيناً ونوماً. الدواء الذي استعمل للتغلـب على مظاهر سـحب الكوكايين عند هـذا المريض هو على الأغلب:

A. Phenobarbital.

B. Lorazepam.

C. Cocaine.

D. Hydroxyzine.

E. Fluoxetine.

الجـواب = B. الخصائص المضـادة للقلق للبنزوديازيبينات، مثـل اللورازيبام جعلتها الأدوية المختارة لمعالجة القلق والهياج الناجم عن سحب الكوكايين. يمتلـك اللورازيبام خصائص منومة أيضاً. يمتلـك الفينوباربيتال خصائص منومـة ولكنـه خصائصه الحالـة للقلق هي أقـل مـن البنزوديازيبينات. الكوكايين بحد ذاته قد يعاكس هياج السحب، ولكن استعماله لن يكون ملائماً. هيدروكسيزين هو مضاد هيستامين وهو فعال كمنوم ويستعمل أحيانـاً فـي معالجة القلق ولا سـيما إذا كان هناك قيء. فلوكسـيتين هو مضاد اكتئاب ليس له تأثيرات فورية على القلق.

11

المبنجات (المخدرات)

Anesthetics

I. نظرة عامة

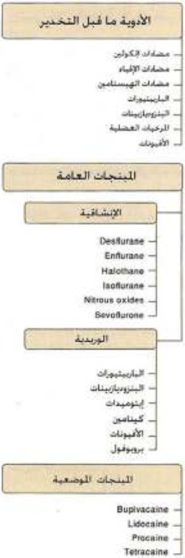
يعد التخدير العام أساسياً في الممارسة السريرية لأنه يجعل المريض بحالة تسكين ونسيان وغياب وعي ويرخي العضلات ويكبت المنعكسات غير المرغوبة. لا يوجد دواء واحد لديه القدرة على إنجاز هذه التأثيرات بسرعة وسلامة. لذلك فإن العديد من التصنيفات الدوائية المختلفة تستخدم لإحداث التخدير المثالي (الشكل ١١-١). تهدف الأدوية قبل التخدير إلى تهدئة المريض وتخفيف الألم ووقايته من التأثيرات غير المرغوبة للمخدر المعطى لاحقاً أو للإجراء الجراحي. تسهل المرخيات العضلية من التنبيب وتكبت التوتر العضلي إلى الدرجة المطلوبة لإجراء الجراحة. تؤتى المبنجات العامة الفعالة إنشاقاً أو بالحقن الوريدي. باستثناء أكسيد النتريك فإن جميع المبنجات الإنشاقية تكون طيارة وهالوجينات هيدروكربونية اشتقت من التجارب والأبحاث السريرية الباكرة على ثنائي إيثيل الإيثر والكلوروفورم. أما المبنجات الوريدية العامة فتتألف من عدد من الأدوية غير المرتبطة كيميائياً مع بعضها وتستعمل على نحو شائع في التحضير السريع للتخدير.

II. عوامل انتقاء المخدر والمتعلقة بالمريض

ينتقي طبيب التخدير في الطور ما قبل العملية أدوية تقدم نظاماً تخديرياً مأموناً وفعالاً اعتماداً على طبيعة العمل الجراحي أو الإجراء التشخيصي، وفيزيولوجية المريض والحالة المرضية والحالة الفارماكولوجية.

A. حالة الأجهزة العضوية

1. **الكبد والكلية:** يجب الأخذ بالاعتبار الحالة الفيزيولوجية لهذه الأعضاء، وذلك لأن الكبد والكلية يؤثران على نحو مديد على توزع وتصفية العوامل المخدرة ولأنهما قد يكونان الموقع المستهدف للتأثيرات السمية. من المهم معرفة أن إطلاق الفلوريد والبروميد والمنتجات الاستقلابية الأخرى للهيدروكربونات الهالوجينية قد تؤثر على هذه الأعضاء، ولاسيما المستقلبات المتراكمة مع تكرر إعطاء المخدر خلال فترة قصيرة من الزمن.
2. **الجهاز التنفسي:** يجب أخذ حالة الجهاز التنفسي بالاعتبار عند استطباب استعمال المخدرات الإنشاقية. فمثلاً إن الربو أو شذوذات التهوية أو الإرواء قد تصعب من السيطرة على المخدر الإنشاقي. جميع المخدرات الإنشاقية تثبط الجهاز التنفسي، كما أنها موسعة للقصبات أيضاً.

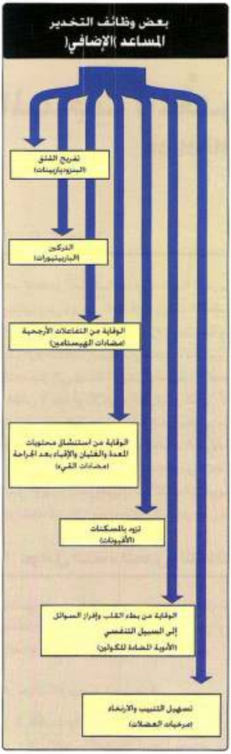

الأدوية ما قبل التخدير
مضادات الكولين
مضادات الإقياء
مضادات الهيستامين
الباربيتيورات
البنزوديازيبينات
المرخيات العضلية
الأفيونات
المبنجات العامة
الإنشاقية
Desflurane
Enflurane
Halothane
Isoflurane
Nitrous oxides
Sevoflurone
الوريدية
الباربيتيورات
البنزوديازيبينات
إيتوميدات
كيتامين
الأفيونات
بروبوفول
المبنجات الوضعية
Bupivacaine
Lidocaine
Procaine
Tetracaine

الشكل 1.11
ملخص لأنواع المبنجات.

3. **الجهاز القلبي الوعائي:** على الرغم من أن التأثير الخافض لضغط الدم لمعظم المخدرات يكون مرغوباً أحياناً، فإن الأذية الإقفارية للأنسجة قد تتبع تناقص ضغط الإرواء. إذا كان من الضروري معالجة نوبة هبوط ضغط الدم أثناء الإجراء الجراحي فيمكن إعطاء مادة فعالة وعائية. قد يحدث ذلك مع بعض المخدرات مثل الهالوتان Halothane الذي قد يحسس القلب لتأثيرات مولدة لاضطراب النظم للعوامل اتجاه العوامل المحاكية للودي.

4. **الجهاز العصبي:** يؤثر وجود الاضطرابات العصبية (مثل الصرع والوهن العضلي الوبيل) على اختيار المخدر. وقد يشير تاريخ المريض إلى حساسية محددة وراثياً تجاه فرط الحرارة الخبيث المحرض بالمركبات الهيدروجينية الهالوجينية.

5. **الحمل:** يجب اتخاذ بعض الاحتياطات عند إعطاء المخدرات والأدوية المساعدة للمرأة الحامل. لقد ذكر تقرير واحد فقط أن الاستعمال العارض لأكسيد النتروس Nitrousoxide قد يسبب فقر دم لامصنع عند الجنين. كما أصيبت أجنة أمهات تناولن البنزوديازيبنات بالشقوق الفموية. يجب عدم استعمال الديازيبام بشكل روتيني خلال المخاض لأنه يسبب نقص توتر مؤقت ويؤثر على تنظيم الحرارة عند الوليد.


بعض وظائف التخدير المساعد (الإضافي)
تفريج القلق (البنزوديازيبينات)
التركين (الباربيتيورات)
الوقاية من التفاعلات الأرجية (مضادات الهيستامين)
الوقاية من استنشاق محتويات المعدة والغثيان والإقياء بعد الجراحة (مضادات القيء)
تزود بالمسكنات (الأفيونات)
الوقاية من بطء القلب وإفراز السوائل إلى السبيل التنفسي (الأدوية المضادة للكولين)
تسهيل التنبيب والارتخاء (مرخيات العضلات)

الشكل 2.11
مكونات التخدير المتوازن

B. الاستعمال المتوافق للأدوية

1. **العوامل الإضافية المتعددة:** يتناول المرضى على نحو شائع واحداً أو أكثر من الأدوية التالية في المرحلة ما قبل التخدير: بنزوديازيبينات مثل Diazepam أو Midazalam لتخفف من القلق وتسهل النسيان؛ وباربيتورات مثل Phenobarbital للتركين؛ ومضادات الهيستامين مثل الـ diphenyhydramine للوقاية من التفاعلات الأرجية، أو الرانيتيدين لإنقاص حموضة المعدة؛ ومضادات القيء مثل Ondansetron للوقاية من ارتشاف محتويات المعدة؛ والأفيونات مثل Fentanyl للتسكين؛ و/أو مضادات الكولين مثل Scopolamine لتأثيرها المنسي وللوقاية من بطء القلب وإفراز السوائل في السبيل التنفسي (الشكل 2.11). تسهل هذه العوامل على بدء التخدير بشكل لطيف. وعندما تعطى بشكل مستمر فهي تخفض جرعة المخدر المطلوبة للمداومة على مستوى التخدير الجراحي المطلوب (المرحلة III). ولكن مثل هذا الإعطاء المشترك قد يعزز من تأثيرات المخدر غير المرغوبة (مثل نقص التهوية)، وقد يحرض على تأثيرات سلبية غير ملحوظة عندما يعطي كل دواء بمفرده.

2. **الاستعمال المتزامن للأدوية غير المخدرة:** قد يخضع مرضى الجراحة لمعالجة مزمنة لأمراضهم بالإضافة لاستعمال أدوية قابلة للاعتماد الذي يبدل من استجابتهم للمخدرات. مثلاً، ترتفع في الكحوليين الإنزيمات الميكروزومية الكبدية التي تدخل في استقلاب الباربيتيورات، كما أن مدمني الأدوية قد يبدون تحملاً مفرطاً للأفيونات.

III. التحريض، والمداومة والشفاء من التخدير

يقسم التخدير إلى ثلاث مراحل: التحريض، والمداومة والشفاء. يعرف التحريض على أنه فترة من الزمن تبدأ عند بدء إعطاء المخدر إلى مرحلة التخدير الجراحي الفعال عند المريض. وفي مرحلة المداومة يحدث التخدير الجراحي مستمر. ويعرف الشفاء على

أنه الزمن الذي يبدأ منذ انقطاع إعطاء المخدر وحتى استعادة الوعي وعودة المنعكسات الفيزيولوجية. يعتمد التحريض على سرعة وصول الدواء بتراكيز فعالة إلى الدماغ، بينما يعتبر الشفاء معاكساً للتحريض إذ يعتمد على سرعة انتشار الدواء من الدماغ.

A. التحريض للتخدير Induction

من الضروري أثناء التخدير اجتناب طور الاستثارة الخطير (مرحلة الهذيان II) الذي كان يلاحظ مع بعض المخدرات القديمة ذات بدء الفعل البطيء (راجع ما سيأتي). لذلك، عادة ما يحرض التخدير العام بمخدر وريدي مثل الثيوبنتال Thiopental الذي يسبب غياب الوعي خلال 25 ثانية بعد حقنه. وفي ذلك الوقت قد تعطى أدوية انشاقية أو وريدية تشكل مشاركة تخديرية اصطفائية لإنتاج التخدير العميق المرغوب فيه للجراحة (مرحلة II). [لاحظ: يتضمن ذلك غالبا الإعطاء المتشارك للمرخي العضلي الهيكلي وريدياً لتسهيل التنبيب والارتخاء. تتضمن الأدوية المستعملة حاليا كمرخيات عضلية Succinylcholine, Atracurium, Vecuroniun, Cisatricurium, Rocuronium, Poxacurium, Pancuronium]. عند الأطفال الذين يتعذر لديهم إيجاد طريق وريدي تستعمل عوامل مثل Halothane أو Sevoflurane للتحريض على التخدير العام، ويدعى ذلك بالتحريض الإنشاقي.

B. المداومة على التخدير Maintenace

تعرف بالفترة التي يكون فيها المريض مخدراً جراحياً. بعد إعطاء المزيج المخدر المختار يقوم الطبيب المخدر بمراقبة العلامات الحيوية والاستجابة نحو مختلف التنبيهات أثناء الإجراء الجراحي ليوازن بعناية كمية الدواء المستنشق و/أو الذي يتم تسريبه مع عمق التخدير. يداوم على التخدير عادة بإعطاء مخدرات غازية لأن مثل هذه العوامل تقدم ضبطاً جيداً لعمق التخدير من دقيقة لأخرى. تستعمل الأفيونات عادة مثل Fentanyl من أجل الألم إلى جانب العوامل الإنشاقية لأن الأخيرة ليست مسكنات جيدة.

C. الصحو Recovery

بعد العملية الجراحية يسحب الطبيب المزيج المخدر ويراقب عودة الوعي عند المرض. يحدث طور الصحو في غالبية العوامل المخدرة على نحو معاكس للتحريض، ويمثل عود توزع المخدر من مقر تأثيره (بدلاً من استقلابه). يستمر الطبيب المخدر بمراقبة المريض للتأكد من أنه صحا على نحو تام مع عودة وظائفه الفيزيولوجية إلى الوضع الطبيعي (فمثلاً يكون قادراً على التنفس لوحده). يراقب المرضى لكشف تفاعلات السمية المتاخرة كالسمية الكبدية الناجمة عن الهيدروكربونات الهالوجينية.

D. عمق التخدير Depth of anesthesia

يقسم عمق التخدير إلى أربعة مراحل. تتميز كل مرحلة بازدياد تثبيط الجملة العصبية المركزية، الذي ينجم عن تراكم الدواء المخدر في الدماغ (الشكل 3-11). تم تمييز هذه المراحل وتحديدها باستعمال الإيثر Ether الذي يسبب بدء تخدير بطيء، ولكن هذه المراحل صعبة التمييز عند استعمال الهالوثان والمخدرات الشائعة الأخرى وذلك بسبب سرعة بدء التخدير.

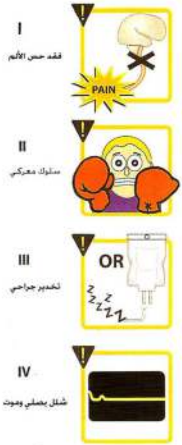
1. **المرحلة الأولى I-التسكين:** ينجم فقدان حس الألم من التداخل في نقل حس الألم

في السبيل الوطائي النخاعي. يكون المريض واعياً ومتحادثاً. تحدث نساوة ونقص إدراك ألمي باقتراب المرحلة الثانية.

2. **المرحلة II-الاستثارة:** يعاني المريض من هذيان وسلوك هياجي، وارتفاع وعدم انتظام في ضغط الدم، وقد يزداد معدل التنفس. لاجتناب هذه المرحلة من التخدير يعطى الثيوبنتال Thiopntal، وهو من الباربيتورات قصيرة الأمد، قبل إعطاء المخدر الاستنشاقي.

3. **المرحلة III-التخدير الجراحي:** يحدث في هذه المرحلة انتظام تنفسي وارتخاء في العضلات الهيكلية. تنقص المنعكسات العينية على نحو مترق إلى أن تتوقف حركات العينين وتتثبت الحدقة. وقد يتم العمل الجراحي خلال هذه المرحلة.

4. **المرحلة IV-الشلل البصلي:** يحدث خلال هذه المرحلة تثبيط شديد للمراكز التنفسية والمحركة الوعائية، ويحدث الموت بسرعة ما لم تتخذ التدابير للمحافظة على الدوران والتنفس.



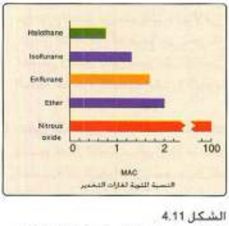
الشكل 3.11
مراحل التخدير

IV. المخدرات الإنشاقية

إن استنشاق الغازات يعتبر أساسياً في التخدير، ويستعمل على نحو رئيسي للمحافظة على التخدير بعد إعطاء العامل الوريدي. لا يوجد مخدر أفضل من الآخر في جميع الظروف. تتميز المخدرات الإنشاقية بميزة غير متوفرة في العوامل الوريدية، حيث يتغير عمق التخدير بسرعة بتغيير تركيز الدواء. المخدرات الإنشاقية عكوسة وذلك لأن غالبيتها تطرح بسرعة من الجسم بواسطة الزفير.

A. الملامح الشائعة للمخدرات الإنشاقية

المخدرات الإنشاقية الحديثة غير قابلة للاشتعال أو الانفجار وتتضمن غاز أكسيد النيتروس Nitrous Oxide إضافة إلى عدد من المواد الهيدروكربونية الهالوجينية الطيارة. تنقص هذه العوامل من المقاومة الوعائية الدماغية مؤدية إلى ازدياد الإرواء الدماغي. تسبب أيضاً توسعاً قصبياً، ونقص التهوية في الدقيقة (حجم الهواء خلال وحدة الزمن الداخل والخارج من الرئتين) وتقبضاً وعائياً رئوياً منقصاً للأكسجة (ازدياد المقاومة الوعائية الرئوية في المناطق سيئة التهوية للرئتين الذي يسمح بعود توزع الجريان الدموي الرئوي إلى المناطق الأغنى بالأكسجين). تعتمد حركة هذه العوامل من الرئتين إلى قطاعات الجسم المختلفة على ذوبانيتها في الدم والأنسجة وعلى جريان الدم. تلعب هذه العوامل دوراً ليس فقط في تحريض التخدير بل أيضاً في الصحو.



الشكل 4.11
التراكيز السنخية الأصغرية (MAC) لغازات التخدير

B. الفاعلية Potency

تُحدد فاعلية المخدرات الإنشاقية كمياً بالتركيز السنخي الأصغري (MAC). إنه تركيز الغاز المخدر المطلوب الذي يحتاج إليه لزوال الحركة عند 50% من المرضى والذي يمكن تحريه بإجراء شق جلدي معياري. [لاحظ: أن MAC يعادل الجرعة الفعالة (ED$_{50}$) من المخدر]. يعبر عادة عن MAC كنسبة مئوية من الغاز في مزيج ما المطلوبة لتحقيق التأثير. يعتبر التركيز السنخي الأصغري عدداً صغيراً بالنسبة للمخدرات القوية، كالهالوثان، وكبيراً بالنسبة للعوامل الأضعف كأوكسيد النتيروس. لذلك

فإن مقلوب التركيز السنخي الأصغري يعتبر مؤشراً على فاعلية المخدر. تفيد قيم التركيز السنخي الأصغري في مقارنة التأثيرات الفارماكولوجية لمختلف المخدرات (الشكل 11-4). كلما كان الدواء المخدر أكثر ذوباناً في الشحم كلما انخفض تركيزه المطلوب لإحداث التخدير، وبالتالي كلما كان المخدر أكثر فاعلية.

C. قبط وتوزع المخدرات الاستنشاقية

إن الضغط الجزئي للمخدر الغازي في منشأ السبيل التنفسي هو القوة الدافعة التي تحرك المخدر في المسافة السنخية، ومنه إلى الدم الذي يأتي بالدواء إلى الدماغ ومختلف قطاعات الجسم الأخرى. ولأن الغازات تتحرك من قطاع إلى آخر ضمن الجسم وفقاً لممال الضغط الجزئي، لذلك تحدث الحالة الثابتة عندما يكون الضغط الجزئي في كل قطاع من هذه القطاعات مكافئاً إلى المزيج المستنشق. يتحدد المساق الزمني لبقاء الحالة الثابتة بالعوامل التالية:

1. **دخول المخدر المستنشق إلى الأسناخ (Alveolar wash-in)**: يرجع هذا المصطلح إلى استبدال الغازات الرئوية الطبيعية بالمزيج المخدر المستنشق. يتناسب الوقت المطلوب لهذه العملية مباشرة مع السعة الوظيفية المتبقية من الرئة، وعكساً مع معدل التهوية؛ إنه مستقل عن الخصائص الفيزيائية للغاز. وعندما يتنامى الضغط الجزئي داخل الرئة يبدأ المخدر بالانتقال من الرئة.

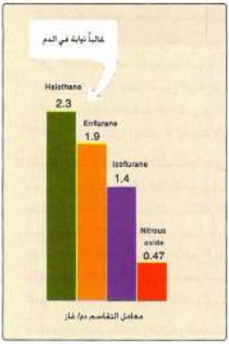
2. **قبط المخدر**: يحدث قبط المخدر كمحصلة لذوبان الغاز في الدم ونتاج القلب وممال تركيز المخدر بين الضغط الجزئي السنخي والوريدي.

a. **ذوبانية المخدر في الدم**: يحدد ذلك بخاصية فيزيائية للجزيء المخدر تدعى معامل التقاسم دم/غاز وهو نسبة الكمية الإجمالية من الغاز في الدم إلى طور التوازن الغازي (الشكل 11-5). تختلف الأدوية منخفضة الذوبان وعالية الذوبان في الدم في سرعة تحريضها للتخدير. مثلاً، عندما ينتشر مخدر غازي ذو ذوبان منخفض بالدم مثل أكسيد النتروس من الأسناخ إلى الدوران فإن قليلاً منه يذوب في الدم. لذلك يحدث التوازن بسرعة بين المخدر المستنشق والدم الشرياني، ويتطلب القليل نسبياً من الجزيئات الإضافية من المخدر لرفع الضغط الجزئي الشرياني له - وبذلك تتحقق حالة التوازن بسرعة. وعلى العكس من ذلك، فإن غازاً مخدراً ذي ذوبانية عالية كالـ Halothane يذوب كاملاً في الدم، ويتطلب ذلك كميات أكبر من المخدر وفترات زمنية أطول لرفع الضغط الشرياني الجزئي له. يؤدي ذلك إلى زيادة مدتي تحريض التخدير والصحو وتغيرات أبطأ في عمق التخدير كاستجابة للتبدلات في تركيز الدواء المستنشق. يوضح الشكل 11-6 منحنيات قبط بعض المخدرات الاستنشاقية. تم ترتيب الذوبان في الدم كما يلي:

.Nitrous Oxide < Desoflurane < Sevoflurane < Isoflurane < Enflurane < Halothane

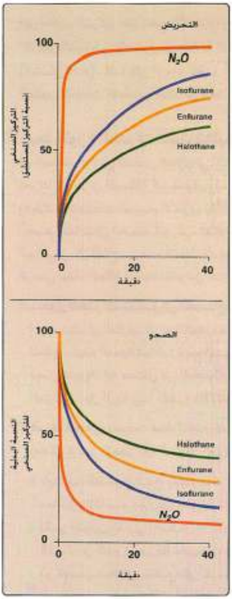
b. **نتاج القلب**: يؤثر نتاج القلب على نحو واضح على إيصال المخدر إلى الأنسجة. يسبب نتاج القلب المنخفض بطأً في إيصال المخدر.

c. **ممال الضغط الجزئي السنخي إلى الوريدي للمخدر**: هذه هي قوة السوق Driving Force لإيصال المخدر. من أجل غايات عملية فإن الضغط الجزئي للمخدر في نهاية الشعيرات الرئوية قد يعتبر هو نفسه الضغط الجزئي السنخي للمخدر



الشكل 5.11
معامل التقاسم دم/غاز لبعض المخدرات الإنشاقية.

إذا لم يكن المريض مصاباً بسوء انتشار رئوي شديد. يوزع الدوران الشرياني المخدر إلى الأنسجة المختلفة، ويقوم ممال الضغط بتحريك المخدر الغازي الحر إلى الأنسجة. عندما يعيد الدوران الوريدي الفقير بالمخدر إلى الرئتين، فإن مزيداً من الغاز يتحرك من الرئة إلى الدم وفقاً لاختلاف الضغط الجزئي. ومع الزمن، يكون الضغط الجزئي في الدم الوريدي قريباً من الضغط الجزئي في المزيج المستنشق، وبذلك لا يحدث قبط إضافي للمخدر من الرئتين.



الشكل 6.11
تغيرات التراكيز الدموية السنخية لبعض المخدرات الإنشاقية خلال الزمن.
N2O = أكسيد النيتروس

3. **تأثير اختلاف أنماط الأنسجة على قبط المخدر:** إن الزمن المطلوب لنسيج محدد لتحقيق الحالة الثابتة مع ضغط جزئي للغاز المخدر في المزيج المستنشق يتناسب عكساً مع جريان الدم لذلك النسيج؛ إذ ينتج عن الجريان الأسرع تحقيق أسرع للحالة الثابتة. تتناسب أيضاً على نحو مباشر مع سعة النسيج لخزن الدواء المخدر، حيث تحتاج السعة الأكبر إلى زمن أطول لتحقيق الحالة الثابتة. وبدورها تتناسب السعة مباشرة مع حجم النسيج وعامل الذوبان (نسيج/دم) لجزيئات الدواء المخدر. ثمة أربع قطاعات رئيسية تحدد المساق الزمني لقبط المخدر.

a. **الدماغ/ القلب والكبد والكلية والغدد الصماوية:** تنجز هذه الأنسجة عالية الإرواء الحالة الثابتة بسرعة بالضغط الجزئي للمخدر في الدم.

b. **العضلات الهيكلية:** العضلات الهيكلية فقيرة الإرواء أثناء التخدير كما تمتلك حجماً كبيراً مما يطيل الزمن المطلوب لإنجاز الحالة الثابتة.

c. **الدهن:** هذا النسيج فقير الإرواء، ولكن الأدوية المخدرة القوية تكون ذوابة جداً في الشحوم، ولذلك تمتلك الدهون سعة كبيرة لخزن أدوية التخدير. إن هذه المشاركة من (بطء الإيتاء) إلى (القطاع ذي السعة العالية) يطيل من الزمن المطلوب لتحقيق الحالة الثابتة.

d. **العظم، الأربطة والغضاريف:** كلها فقيرة الإرواء وذات سعة منخفضة نسبياً لخزن الدواء المخدر، ولذلك تأثيرها قليل على المساق الزمني لتوزع المخدر في الجسم.

4. **التخلص (خروج المخدر) Wash-out:** عندما يتوقف إعطاء الدواء المخدر إنشاقاً يصبح الجسم هو "المصدر" الذي يدفع بالمخدر إلى الحيز السنخي. إن العوامل ذاتها التي تؤثر على الحفاظ على الحالة الثابتة للمخدر المستنشق هي من يحدد المساق الزمني لتصفية الدواء من الجسم. لذلك يخرج أكسيد النيتروس Nitrous Oxide من الجسم بدرجة أسرع من الهالوثان (راجع الشكل 6.11).

D. آلية الفعل

لم يحدد مستقبل معين كمكان لفعل المخدر العام. وحقيقة أن المركبات غير المرتبطة كيميائياً تنتج حالة التخدير أودت إلى جدل ضد وجود مثل هذا المستقبل. التركيز الآن هو على التداخل بين المخدرات الاستنشاقية والبروتينات المكونة للقنوات الشاردية. مثلاً يزيد المخدر العام حساسية مستقبلات GABA$_A$ نحو الناقل العصبي GABA بالتراكيز الفعالة سريرياً للدواء. يسبب هذا تطاول جريان شاردة الكلوريد المثبط بعد دفعة من إطلاق GABA، وتنقص بذلك استثارية العصبون بعد المشبكي (الشكل 11-7). تتأثر المستقبلات الأخرى بالمخدرات الطيارة؛ مثلاً تزداد فعالية مستقبلات الغليسين Glycine المثبطة في العصبونات الحركية الشوكية. وكذلك فإن

استنشاق المخدر يحصر الجريان بعد المشبكي الاستثاري للمستقبلات النيكوتينية. أما الآلية التي ينجز فيها المخدر هذه الأدوار المعدلة فهي غير مفهومة.

E. الهالوثان Halothane

يعد هذا العامل نموذجاً تقارن معه المخدرات الاستنشاقية الجديدة. عندما أدخل الهالوثان إلى الاستعمال فإن قدرته على إحداث حالة التخدير بسرعة والصحو السريع وكونه غير قابل للانفجار جعله المخدر المختار. ولكن مع اكتشاف تأثيراته الضائرة التي نناقشها لاحقاً ويتوافر مخدرات أخرى ذات مضاعفات أقل، فقد استبدل الهالوثان على نحو كبير في الولايات المتحدة.

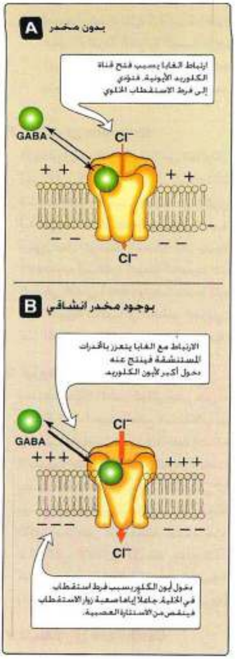
1. **الاستعمالات العلاجية:** على الرغم أن الهالوثان مخدر قوي فإنه ذو قدرة تسكينية ضعيفة. لذلك يعطى الهالوثان عادة على نحو متزامن مع أكسيد النتيروس أو الأفيونات أو المخدرات الموضعية. يرخي الهالوثان العضلات الهيكلية والرحمية، ويستعمل في الأمراض النسائية عندما يستطب إرخاء الرحم. الهالوثان ليس ساماً للكبد عند الأطفال (خلافاً لتأثيره القوي عند البالغين، انظر ما سيأتي) وله رائحة سارة ولذلك فهو مخدر مناسب عند الأطفال للحث على التخدير.

2. **الحرائك الدوائية:** يستقلب الهالوثان تأكسدياً في الجسم إلى هيدركربونية سامة نسيجياً (مثل ثلاثي فلورو إيثانول) وشاردة البروميد. قد تكون هذه المواد مسؤولة عن التفاعل السمي عند بعض المرضى (وخاصة الإناث) الذي يتطور بعد التخدير بالهالوثان. يبدأ هذا التفاعل بالحمى، يليها قمه وغثيان وقيء وقد يبدي المرضى علامات التهاب كبدي. [إن وقوع هذا التفاعل منخفض— حوالي واحد لكل عشرة آلاف شخص - ولكن 50% من هؤلاء المرضى سيموتون بتنخر كبدي. لتجنب هذه الحالة فيجب عدم تكرر التخدير بالهالوثان بفترات لا تقل عن 2-3 أسبوع].

3. **التأثيرات الضائرة**

a. **التأثيرات القلبية الوعائية:** على نحو شبيه بالهيدروكربون الهالوجينية فإن الهالوثان يحاكي المبهم ويسبب بطأ قلبياً حساساً على الأتروبين، كما يحدث اضطرابات نظم قلبية. [لاحظ أنها تعد خطيرة في حال فرط ثاني أكسيد الكربون في الدم (ازدياد الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون) الذي يتطور نتيجة تناقص التهوية السنخية أو ازدياد التركيز البلازمي للكايتكولامينات)]. ويسبب الهالوثان على نحو شبيه بالمخدرات الهالوجينية الأخرى هبوط ضغط دموي معتمد على التركيز. إذا كان من الضروري معاكسة هبوط الضغط المفرط أثناء التخدير بالهالوثان، فينصح بإعطاء مقبضات وعائية مباشرة الفعل مثل الفينيل إيفرين.

b. **فرط الحرارة الخبيث:** كل المخدرات الهيدروكربونية الهالوجينية، بالإضافة إلى الـ Succinicholine المرخي للعضلات، تملك القدرة على تحريض فرط الحرارة الخبيث لدى نسبة قليلة جداً من المرضى. سببيات هذه الحالة غير واضحة، ولكن الاستقصاءات الحديثة كشفت عن زيادة كبيرة في تركيز شاردة الكالسيوم في البلازما العضلية. تشير أدلة قوية إلى أن فرط الحرارة الخبيث ناجم عن عيب في اقتران الاستثارة بالتقلص. إن ضحايا الحروق، والمصابون بحثل دوشن أو الرمع العضلي myotonia أو تكوّن العظم الناقص أو داء لب العضلات المركزي


A
بدون مخدر
ارتباط الغابا يسبب فتح قناة الكلوريد الأيونية، فتؤدي إلى فرط الاستقطاب الخلوي
GABA
Cl⁻
+ +
+ +
– –
– –
Cl⁻
B
بوجود مخدر انشاقي
الارتباط مع الغابا يتعزز بالمخدرات المستنشقة فينتج عنه دخول أكبر لأيون الكلوريد
Cl⁻
GABA
+++
+++
– – –
– – –
Cl⁻
دخول أيون الكلور يسبب فرط استقطاب في الخلية، جاعلاً إياها صعبة زوال الاستقطاب فينقص من الاستثارة العصبية.

الشكل 7.11

مثال عن تعديل قناة غشائية ذات بوابة لجائنية بالمخدرات الإنشاقية.

GABA = حمض الغاما أمينوبوتيريك

لديهم استعداد للإصابة بفرط الحرارة الخبيث. عندما يبدي مريض ما أعراضاً مميـزة لفرط الحرارة الخبيث فيجب أن يعطى Dantrolene حالما يسـحب المخدر المزيـج، ولذلـك يجب أن يتوافر Dantrolene للاسـتعمال الإسـعافي عند الحاجة. وتجب مراقبة المريض بعناية ودعمه قلبياً وتنفسياً وكلوياً.

F. إينفلوران Enflurane

الإينفلوران هو غاز أقل قوة من الهالوثان، ولكنه يسـبب تحريضاً وصحواً سـريعين. ويسـتقلب حوالـي 2% منه إلى شـاردة الفلوريـد التي تطرح عبر الكليـة، لذلك يمنع اسـتعماله عند المصابين بالفشـل الكلوي. يختلف الإينفلوران عن الهالوثان بما يلي: إنه أقل إحداثاً لاضطرابات النظم القلبية، أقل تحسيساً للقلب نحو الكايتكولامينات، ويقوي عمل المرخيات العضلية أكثر نتيجة تأثيره الشبيه بالكورار الأقوى. من مساوئه أنه يسـبب اسـتثارة للجملة العصبية المركزية عندما يكون أكبر بمرتين من التركيز السنخي الأدنى (MAC) وأيضاً عندما يكون بالجرعات المنخفضة إذا ما سببت حالات فرط التهوية تناقصاً في الضغط الجزئي لـ CO_2. ولهذا السبب لا يستعمل الإينفلوران عند المصابين بالاضطرابات الاختلاجية.

G. أيزوفلوران Isoflurane

يسـتعمل هـذا المخدر الهالوجيني على نحو واسـع في الولايات المتحـدة. وهو جزئية مسـتقرة جداً حيث تخضع لاسـتقلاب ضئيل، ويكون الفلورايد الناتج عنه قليلاً. إنه ليس سـاماً بالنسـج. وخلافاً للغازات المخدرة الهالوجينية الأخرى فإن الإيزوفلوران لا يسـبب اضطرابات نظم قلبية ولا يحسـس القلب نحو فعل الكايتكولامينات، ولكنه يسـبب هبوط ضغط دموي معتمد على التركيز نتيجة التوسـع الوعائي المحيطي. إنه يوسـع أيضـاً الأوعية الدمويـة التاجية، فيزيد مـن جريان الدم التاجي واسـتهلاك الأكسـجين مـن قبل عضلة القلـب. هذه الخاصية قـد تجعله مفيـداً عند المصابين بداء القلب الإقفاري. [لاحظ: جميع المخدرات الهالوجينية الاستثنائية تسبب التهاباً كبدياً، ولكن بوقوع أقل بكثير مما يسببه الهالوثان؛ مثلاً، يسبب إيزفلوران ذلك عند واحد من كل 500.000 شخص معالجين به].

H. ديسفلوران Desflurane

إن سرعة التخدير التي يسببها الديسفلوران في الحالات الإسعافية جعلت منه مخدراً شـائعاً لجراحة مرض العيادات الخارجية. إنه قليل التطاير وبالتالي يجب أن يعطى باسـتعمال مبخرة خاصـة. وكما يفعل الأيزوفلـوران، ينقص الديسـفلوران المقاومة الوعائية ويروي جميع الأنسـجة الرئيسية على نحو جيد جداً. ولأنه مخرش للطريق الهوائي وقد يسبب تشنجاً حنجرياً وسعالاً وإفرازات مفرطة، فإنه لا يستعمل لتحريض التخديـر المديـد. يتقـوض على نحو أصغـري، وبالتالي فسـميته النسـيجية نادرة.

I. سيفوفلوران Sevoflurane

يمتلك حِدَّة منخفضة سـامحاً بذلك بقبط سـريع دون تهييج للطرق الهوائية خلال التحريض، مما يجعله ملائماً لتحريض التخدير عند الأطفال. وقد حل محل الهالوثان لهـذه الغايـة. إنه ذو ذوبـان منخفض في الدم، ويؤخذ بسـرعة ويطرح. الصحو معه أسـرع من باقي المخدرات الأخرى. يسـتقلب بالكبد مطلقاً شـوارد الفلوريد، ولذلك فقد يسبب سمية كلوية كما يفعل إينفلوران.

J. أكسيد النيتروس Nitrous oxide

يدعى الغاز الضاحك، وهو مسكن فعال ولكنه مخدر عام ضعيف. حيث يستخدم بكثرة بتراكيز 30% مشركاً مع الأكسجين من أجل التسكين، ولاسيما في الجراحة السنية. ولكنه بالتراكيز 80% (دون عوامل إضافية) لا يسبب تخديراً جراحياً، ولذلك فهو كثيراً ما يشرك مع عوامل أخرى ذات فاعلية أكبر لإحداث تخدير خالٍ من الألم. أكسيد النتيروس عسير الذوبان في الدم وباقي الأنسجة مما يسمح له بالتحرك بسرعة كبيرة إلى داخل وخارج الجسم. [لاحظ أن أكسيد النتيروس يمكنه أن يركز المخدرات الهالوجينية في الأسناخ عندما تعطى معه، وذلك بسبب قبطه السريع من غاز الأسناخ. تعرف هذه الظاهرة بالتأثير الغاز الثانوي]. في قطاعات الجسم المغلقة يزيد أكسيد النتيروس من الحجم (مثلاً يسبب ريحاً صدرية) أو يزيد الضغط (مثلاً في الأنسجة)، لأنه يعطي النتروجين أكثر في الأحياز الهوائية المختلفة على نحو أسرع من مغادرة النتروجين. أيضاً، تسمح له سرعة حركته بأن يعيق قبط الأكسجين أثناء الصحو، مسبباً نقص تأكسج منتشر. هذا المخدر لا يثبط التنفس، ولا يسبب إرخاء عضلياً. وفي في الظروف العادية حيث يعطى بالمشاركة مع مخدرات أخرى، يمتلك أوكسيد النتروس أيضاً تأثيراً معتدلاً إلى معدوماً على الجهاز القلبي الوعائي أو على ازدياد الجريان الدموي الدماغي، وهو الأقل سمية للكبد من بين المخدرات الإنشاقية، ولذلك يعد الأكثر سلامة بين هذه المخدرات على أن يعطى معه دائماً 20% من الأكسجين.

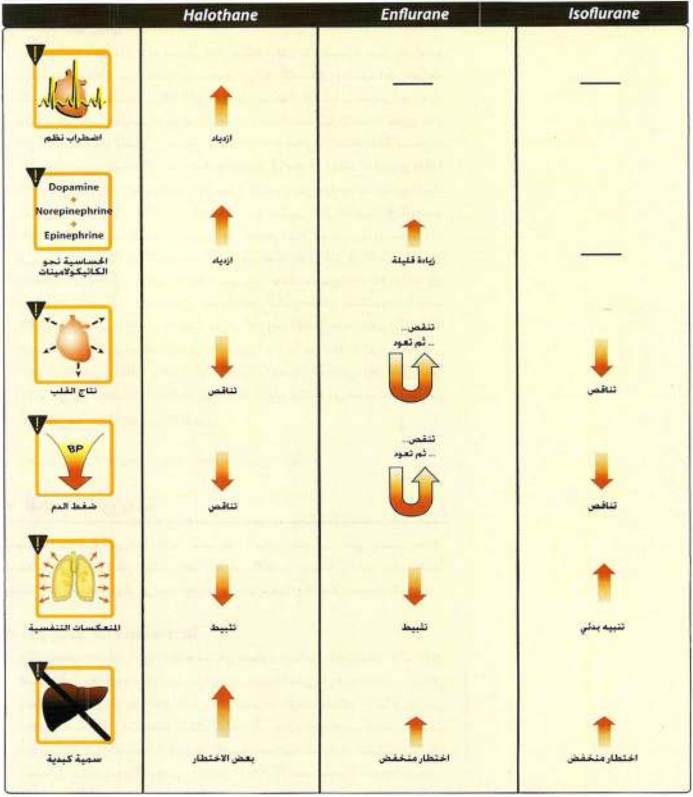
يلخص الشكل 11-8 بعض ميزات المخدرات الاستنشاقية.

V. المخدرات الوريدية

تستعمل المخدرات الوريدية غالباً للتحريض السريع للتخدير الذي يستمر بعدها باستعمال مخدر إنشاقي ملائم. إنها تحرض التخدير بسرعة ولذلك يجب حقنها ببطء. أما الصحو فينجم عن عود توزعها من مواضعها في الجملة العصبية المركزية.

A. الباربيتيورات Barbiturates

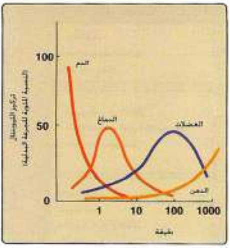
يعد Thiopental مخدراً قوياً، ولكنه مسكن ضعيف. وهو من الباربيتورات ذات الفعل قصير الأمد جداً، وذو ذوبان عالي في الدسم. عندما تعطى مثل هذه العوامل (ثيونتال وميثوهيكسيتال) وريدياً فإنها تدخل CNS بسرعة وتثبط وظيفتها، غالباً في أقل من دقيقة واحدة. ولكن قد يحدث انتشار للمخدر إلى خارج الدماغ بسرعة كبيرة بسبب عود توزعها إلى الأنسجة الأخرى في الجسم، بما فيها العضلات الهيكلية، وبشكل أساسي إلى النسيج الشحمي (الشكل 11-9). [لاحظ: يخدم النسيج الشحمي كمستودع للأدوية، حيث تتسرب الأدوية منه ببطء وتستقلب ثم تطرح]. ينجم قصر مدة الفعل المخدر عن نقص تركيزها في الدماغ إلى مستوى أقل من ذلك الضروري لإحداث التخدير. قد تبقى هذه الأدوية في الجسم لفترات طويلة نسبياً بعد إعطائها لأن حوالي 15% فقط من جرعة الباربيتورات تدخل الدوران وتستقلب في الكبد في الساعة الواحدة، ولذلك فإن استقلاب الثيوبنتال أبطأ بكثير من عود توزعه النسيجي. الباربيتيورات ليست مسكنة بشكل جيد يتطلب وهذا يتطلب إضافة مسكن خلال التخدير لتجنب التغيرات المزعجة في ضغط الدم والوظيفة العصبية الذاتية.



	Halothane	Enflurane	Isoflurane
اضطراب نظم	↑ ازدياد	—	—
Dopamine + Norepinephrine + Epinephrine الحساسية نحو الكاتيكولامينات	↑ ازدياد	↑ زيادة قليلة	—
نتاج القلب	↓ تناقص	تنقص.. .. ثم تعود	↓ تناقص
BP ضغط الدم	↓ تناقص	تنقص.. .. ثم تعود	↓ تناقص
المنعكسات التنفسية	↓ تثبيط	↓ تثبيط	↑ تنبيه بدئي
سمية كبدية	↑ بعض الاختطار	↑ اختطار منخفض	↑ اختطار منخفض

الشكل 8.11
ميزات بعض المخدرات الإنشاقية.

يمتلك الثيوبنتال تأثيرات صغرى على الجهاز القلبي الوعائي، ولكنه قد يساهم في هبوط شديد في ضغط الدم عند المصابين بنقص حجم الدم أو الصدمة. يمكن لجميع الباربيتورات أن تسبب توقف التنفس، والسعال وتشنجاً في جدار الصدر وتشنجاً حنجري وقصبياً. [لاحظ أن التأثير الأخير يعد موضع اهتمام كبير عند المرضى الربويين]. يمنع استعمال الباربيتورات عند المصابين بالبورفيريا الحادة المتقطعة أو المتغايرة.



الشكل 9.11
عود توزع الثيوبنتال من الدماغ إلى العضلات والأنسجة الدهنية.

B. البنزوديازبينات Benzodiazepines

تستعمل مع المخدرات لتركين المريض. الميدازولام هو الأكثر شيوعاً في الاستعمال، وهو متوافر في العديد من التركيبات، بما فيها الفموية. أما ديازيبام وألبرازولام فهما البديلان. هذه العوامل الثلاثة تسهل حدوث النساوة بينما تحدث التركين.

C. الأفيونات Opioids

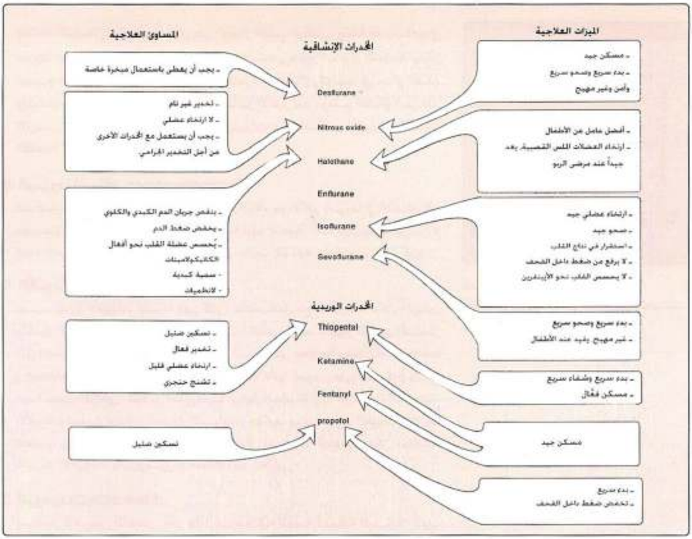
بسبب قدرة الأفيونات المسكنة فهي كثيراً ما تستعمل مع المخدرات؛ مثلاً، المورفين وأكسيد النيتروس هما مشاركة جيدة لجراحة القلب. يعتمد اختيار الأفيون المستعمل قبل العملية على مدة الفعل المطلوبة بشكل أساسي. إن Fentanyl ومشابهاه، Sufentanil و remifentanil، هي من الأفيونات الأكثر استعمالاً لأنها تحرض على التسكين بأسرع مما يفعل المورفين. تعطى إما وريدياً أو فوق الجافية أو داخل القناة الشوكية. الأفيونات ليست جيدة في إحداث النساوة، وجميعها يسبب هبوط الضغط، وتثبيطاً تنفسياً وصلابة عضلية، بالإضافة إلى غثيان وقيء بعد التخدير. يمكن معاكسة تأثيرات الأفيونات بالنالوكسون Naloxone (ص 167).

D. إتيوميدات Etomidate

يستعمل لتحريض التخدير، وهو عامل منوم ولكنه تنقصه الفعالية المسكنة. يذوب بصعوبة بالماء، ولهذا يركب في محلول غليكول بروبيلين. يكون التحريض سريعاً، والدواء ذو فعل قصير. يستعمل فقط عند المرضى المصابين بداء الشريان التاجي أو الاعتلال الوظيفي في الجملة القلبية الوعائية كما في الصدمة. تتحلمه الإيتوميدات في الكبد، ومن مزاياها أنها ذات تأثيرات قليلة أو معدومة على القلب والدوران. تشمل التأثيرات الضائرة نقص كل من كورتيزول وألدوستيرون البلازما، الذي قد يستمر حتى 8 ساعات، وينجم هذا من تثبيط 11-بيتا هيدروكسيلاز. [لاحظ أن الإيتوميدات يجب أن لا يسرّب لفترة طويلة بسبب مخاطر تثبيطه المديد لهذه الهرمونات.] يمكن أن يسبب ألماً وريدياً، وقد تحدث حركات عضلية هيكلية والتي تعالج بالبنزوديازبينات والأفيونات.

E. كيتامين Ketamine

هو مخدر قصير الأمد غير باربيتوري، ويحرض حالة التفارق Dissociated State حيث يكون المريض غير واع ولكنه يبدو يقظاً وغير متألم، وتفيد هذه الحالة في حدوث التركين والنساوة وغياب الحركة. يتداخل الكيتامين مع مستقبل N-ميثيل-D-أسبارتات. ينبه الكيتامين أيضاً التدفق الودي المركزي الذي يسبب بدوره تنبيهاً للقلب ويزيد ضغط الدم ونتاج القلب. تعد هذه الخاصة ذات فائدة خاصة عند المصابين إما بنقص حجم الدم أو بالصدمة القلبية، بالإضافة للمرضى المصابين بالربو، ولذلك يستعمل الكيتامين عندما يكون التثبيط الدوراني غير مرغوب فيه. إلا


الميزات العلاجية
المخدرات الإنشاقية
المساوئ العلاجية
Desflurane
Nitrous oxide
Halothane
Enflurane
Isoflurane
Sevoflurane
المخدرات الوريدية
Thiopental
Ketamine
Fentanyl
propofol
- مسكن جيد
- بدء سريع وصحو سريع
وآمن وغير مهيج
- أفضل عامل عند الأطفال
- ارتخاء العضلات الملس القصبية يعد جيداً عند مرضى الربو
- ارتخاء عضلي جيد
- صحو جيد
- استقرار في نتاج القلب
- لا يرفع من ضغط داخل القحف
- لا يحسس القلب نحو الأيبنفرين
- بدء سريع وصحو سريع
- غير مهيج يفيد عند الأطفال
- بدء سريع وشفاء سريع
- مسكن فعّال
مسكن جيد
- بدء سريع
- تخفض ضغط داخل القحف
- يجب أن يعطى باستعمال مبخرة خاصة
- تخدير غير تام
- لا ارتخاء عضلي
- يجب أن يستعمل مع المخدرات الأخرى من أجل التخدير الجراحي
- ينقص جريان الدم الكبدي والكلوي
- يخفض ضغط الدم
- يُحسس عضلة القلب نحو أفعال الكاتيكولامينات
- سمية كبدية
- لانظميات
- تسكين ضئيل
- تخدير فعال
- ارتخاء عضلي قليل
- تشنج حنجري
تسكين ضئيل

الشكل 10.11
الميزات والمساوئ العلاجية لبعض العوامل المخدرة.

أنه نتيجة لهذه التأثيرات يعد الكيتامين مضاد استطباب عند المصابين بفرط ضغط الدم أو السكتة الدماغية. هذا الدواء محب للشحم ويدخل إلى الدوران الدماغي بسرعة كبيرة، ولكنه مثل الباربيتورات يعاد توزعه إلى الأعضاء والأنسجة الأخرى. يستقلب في الكبد ولكن كمية قليلة منه تطرح بدون تبدل. يستعمل الكيتامين بدرجة رئيسية عند الأطفال واليافعين من أجل الإجراءات التداخلية القصيرة، ولكنه ليس واسع الاستعمال لأنه يزيد الجريان الدموي الدماغي ويحرض على الإهلاسات بعد العمل الجراحي (الكوابيس) وخاصة عند البالغين.

Propofol .F

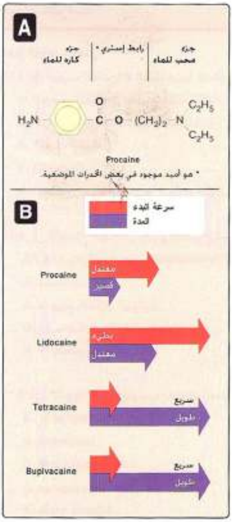
البروبوفول هو منوم ومركن وريدي، يستعمل في تحريض ومداومة (استمرار) التخدير. يعد البدء سهلاً ويحدث خلال أربعين ثانية من الإعطاء. ومن أجل التسكين يتطلب الامر إضافة مسكنات. يسهل البروبوفول تثبيط الجملة العصبية المركزية، ولكنه أحياناً يترافق مع ظواهر استثارة مثل الحركات العفوية والنفضان العضلي

والفـواق. ينقـص البروبوفول ضغط الدم دون أن يثبط العضلـة القلبية، كما ينقص الضغط داخل القحف. يسـتعمل البروبوفول بشـكل واسـع وقد حل محـل الثيوبنتال كاختيار أولي لتحريض التخدير والتركين. وذلك لأنه يسـبب شـعوراً بالنشـاط عند المريض ولا يسـبب غثيانـاً ولا وإقياء بعد التخدير. يمتلـك البروبوفول تأثيراً مثبطاً أقل بكثير مما تملكه المخدرات الطيارة على الكمونات المستثارة في CNS، كالكمونات المسـتثارة الجسـدية الحسـية. وهذا يجعل البروبوفول مفيداً جـداً في جراحات مثل اسـتئصال أورام النخاع حيث تراقب الكمونات المسـتثارة الجسـدية الحسـية لتقييم وظائف النخاع الشوكي.

يلخص الشكل 11-10 بعض الميزات العلاجية والمساوئ للعوامل المخدرة.

VI. المخدرات الموضعية

تطبـق المخـدرات الموضعيـة بشـكل عـام موضعيـاً، وتحصر النقـل العصبـي للدفعات الحسـية مـن المحيط إلى الجملة العصبيـة المركزية. (لبعض هذه العوامل اسـتعمالات أخرى—فمثـلاً يؤثر الليدوكايين كمضـاد لاضطراب النظم القلبي—حيث تسـتعمل عـبر طـرق إعطاء أخرى). المخدرات الموضعية تبطل الحـس (وبالتراكيز الأعلى تبطل الفعالية الحركية) في باحة محدودة من الجسـم دون أن تسـبب فقداناً للوعي (كما هو الحـال في التخدير الشـوكي). الألـيـاف العصبية عديمة النخاعـين الصغيرة التي تنقل الدفعات المسـؤولة عـن الألم والحرارة والنشـاط العصبي الذاتي هي الأكثر حساسـية لأفعـال المخـدرات الموضعية. وأكثر هذه المركبات اسـتعمالاً هـي bupivacaine, lidocaine, mepivacaine, procine, ropivacaine, tetracaine. ويعد الليدوكايين الأكثر استعمالاً من بينها. إن هذه المركبات تكون ذات شـحنة في الباهاء الفيزيولوجية؛ حيث يتداخل هذا الشـكل المشـرد مع مستقبل بروتين لقناة الصوديوم Na^+ فيثبط وظيفته وبالتالي يحقق التخدير الموضعـي. [لاحـظ: الكوكايـين Cocaine هو منتـج طبيعي تم التعرف عليه منذ سـنوات كمخدر موضعي، ولكن بسبب سميته وإساءة استعماله فقد انحصر تطبيقه في التخدير الموضعي للسـبيل التنفسـي العلوي]. تختلف الحرائك الدوائية للمخدرات الموضعية من حيث بدء الفعل ومدته (الشـكل 11-11). إن إضافة الإيبينفرين (المقبض الوعائي) إلى المخدر الموضعي ينقص من سـرعة امتصاصه، وهذا بدوره يقلل من السـمية الجهازية ويطيـل مـدة الفعل. إن الامتصاص الجهازي لمقادير سمية مـن المخدر المطبق موضعياً يسـبب تأثيرات ضائرة، أكثرها أهمية النوب الاختلاجية والوهط القلبي الوعائي. لقد لوحظ امتلاك bupivacaine لتأثيرات سمية قلبية. أما mepivacaine فيجب أن لا يستعمل في التخدير التوليدي بسبب سميته الزائدة للوليد. وقد تشاهد تفاعلات أرجية بالبروكايين الذي يستقلب إلى حمض بارا-أمينوبنزوئيك.



الشكل 11.11
A: الصيغة البنيوية للبروكايين.
B: الخصائص الحرائكية الدوائية للمخدرات الموضعية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.11. قد تسبب المخدرات الهالوجينية فرط الحرارة الخبيثة عند:

A. المرضى المصابين بسوء وظيفة الكلية.

B. المرضى ذوي الحساسية نحو المخدر.

C. النساء الحوامل.

D. الكحوليين.

E. المصابين بعيب مورثي في تنظيم الكالسيوم العضلي.

الجواب: E. جميع المرضى الذين يخضعون للتخدير يجب أن يتم تقييمهم ومراقبتهم بعناية من أجل التأثيرات الضائرة. يحدث فرط الحرارة الخبيث عند جمهرة صغيرة من الناس لديهم عيب مورثي ويتناولون السوكسينيل كولين. أما الحالات الأخرى فلا تؤهب لهذه الحالة.

2.11. إن الأطفال المصابين بالربو والذين يخضعون للإجراء الجراحي غالباً ما يتم تخديرهم بـ Sevoflurane لأنه:

A. يقبط بسرعة.

B. لا يهيج الطرق الهوائية.

C. ذو سمية كلوية منخفضة.

D. لا يخضع للاستقلاب.

الجواب: B. السيفوفلوران مخدر إنشاقي منخفض الشدة وغير مهيج ولذلك فهو أقل احتمالاً لأن يسبب تشنجاً حنجرياً. ما ورد في الخيار A صحيح من حيث أن التحريض والصحو يكون سريعاً. بينما D و C خاطئان.

3.11. أي الأدوية التالية يتوجب إعطاؤه لتحقيق الارتخاء العضلي؟

A. Ethyl etler.

B. Halothane.

C. Methoxyflurane.

D. Benzodiazepines.

E. Nitrous oxide.

الجواب: E. لا يمتلك أكسيد النيتروس فعلاً مرخياً للعضلات من حيث الظاهر. بينما يعد الإيثر الإيثيلي والميثوكسي فلوران والبنزوديازيبينات مرخيات عضلية جيدة. أما الهالوثان فيسبب إرتخاء عضلياً معتدلاً.

4.11. أي من التالي هو مخدر وريدي فعال ولكنه مسكن ضعيف؟

A. Thiopental.

B. Benzodiazepines.

C. Ketamaine.

D. Etomidate.

E. Isoflurane.

الجواب: A. يعد الثيوبنتال مخدراً فعالاً ولكنه مسكن ضعيف. وهو أكثر المخدرات الوريدية استعمالاً. وهو مركب باربيتوري قصير الأمد جداً وذواب بالدسم بدرجة عالية.

5.11. أي من التالي هو مسكن فعال ولكنه مخدر ضعيف؟

A. Methoxyflurane.

B. Succinylholine.

C. Diazepam.

D. Halothane.

E. Nitrous oxide.

الجواب: E. أكسيد النيتروس مسكن فعال ولكنه مخدر عام ضعيف. ويستخدم عادة للتسكين بتراكيز 30% بالمشاركة مع الأكسجين ولاسيما في الجراحة السنية.

12

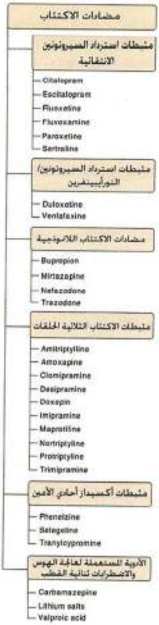
الأدوية المضادة للإكتئاب
Antidepressants

I. نظرة عامة

يعد الاكتئاب اضطرابا خطيرا، يصيب حوالي 14 مليون بالغ في الولايات المتحدة كل عام. يقدر معدل انتشاره في الولايات المتحدة بحوالي 16% من البالغين (21% من النساء و13% من الرجال) أو أكثر من 32 مليون شخص. تتضمن أعراض الاكتئاب شعوراً شديداً بالحزن وفقدان الأمل واليأس، بالإضافة إلى عدم القدرة على الشعور بالسعادة في النشاطات المعتادة، وتغيرات في طرازات النوم والشهية، وفقدان الطاقة، وأفكار انتحارية. أما الهوس فيتميز بسلوك معاكس - الحماس وأفكار وكلام من النوع السريع، ثقة فائقة بالذات، وضعف في المحاكمة. [لاحظ: يختلف الاكتئاب والهوس عن الفصام (ص 151) الذي يسبب اضطراباً في الأفكار.]

II. آلية فعل الأدوية المضادة للاكتئاب

معظم مضادات الاكتئاب المفيدة سريرياً تقوي أفعال النورإبيفرين و/أو السيروتونين في الدماغ إما بشكل مباشر أو غير مباشر. (راجع الشكل 12-1. كملخص للعوامل المضادة للاكتئاب). إن ذلك، بالإضافة إلى أدلة أخرى، أدى إلى نظرية الأمينات الحيوية Biogenic Amine Theory التي تعتبر الاكتئاب ناتجاً من عوز الأمينات الأحادية، مثل النورإبينفرين والسيروتونين، في مواضع رئيسية محددة في الدماغ. وعلى نحو معاكس، تتصور النظرية أن الهوس ناجم عن إنتاج مفرط لهذه النواقل العصبية. إلا أن النظرية الأمينية للاكتئاب والهوس مفرطة في التبسيط، ولكنها فشلت في تفسير التأثيرات الفارماكولوجية الآنية لأي من الأدوية المضادة للهوس أو الاكتئاب على الناقلية العصبية، بينما يأخذ المساق الزمني للاستجابة العلاجية عدة أسابيع. كذلك فإن فاعلية الأدوية المضادة للاكتئاب في حصار قبط الناقل العصبي غالباً لا ترتبط بالتأثيرات المضادة للاكتئاب الملاحظة سريرياً. يقترح هذا أن نقص قبط الناقل العصبي هو تأثير بدئي لهذه الأدوية، وقد لا يكون مسؤولاً مباشرة عن التأثيرات المضادة للاكتئاب. تم افتراض نقصان كثافات المستقبل المثبط قبل المشبكي خلال اثنين إلى أربعة أسابيع من استعمال الدواء المضاد للاكتئاب. يسمح التنظيم الأدنى للمستقبلات المثبطة بتركيب وإطلاق أكبر للنواقل العصبية في الفلح المشبكي وتعزيز الإشارة في العصبونات بعد المشبكية، ويفترض أن يؤدي ذلك إلى الاستجابة العلاجية (الشكل 12-2).


مضادات الاكتئاب
مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية
Citalopram
Escitalopram
Fluoxetine
Fluvoxamine
Paroxetine
Sertraline
مثبطات استرداد السيروتونين/ النورأبينفرين
Duloxetine
Venlafaxine
مضادات الاكتئاب اللانموذجية
Bupropion
Mirtazapine
Nefazodone
Trazodone
مثبطات الاكتئاب الثلاثية الحلقات
Amitriptyline
Amoxapine
Clomipramine
Desipramine
Doxepin
Imipramine
Maprotiline
Nortriptyline
Protriptyline
Trimipramine
مثبطات أكسيداز أحادي الأمين
Phenelzine
Selegeline
Tranylcypromine
الأدوية المستعملة لعالجة الهوس والاضطرابات ثنائية القطب
Carbamazepine
Lithium salts
Valproic acid

الشكل 1.12
يلخص مضادات الاكتئاب

III. مثبطات قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs)

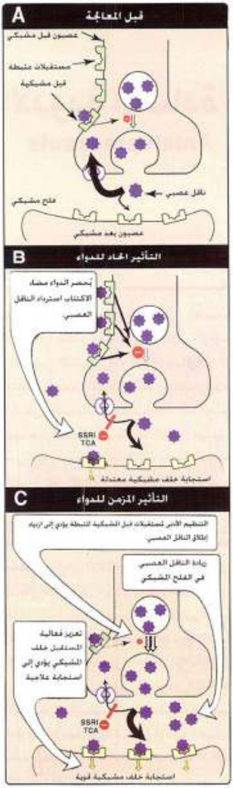
هي مجموعة واسعة كيميائياً من الأدوية المضادة للاكتئاب تثبط بدرجة نوعية قبط السيروتونين، ذات انتقائية لنواقل السيروتونين أكبر بـ 300-3000 ضعف من انتقائيتها لنواقل للنورإبينفرين. إنها تختلف عن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (راجع ص 145) التي تثبط بشكل غير انتقائي قبط النورإبينفرين والسيروتونين (الشكل 12-3). كل من الصنفين المضادين للاكتئاب لديه قدرة صغيرة على حصار ناقل الدوبامين. أيضاً، تمتلك SSRIs فعالية حصار قليلة للمستقبلات الموسكارينية وألفا الأدرينية والهستامينية H1. لذلك فإن التأثيرات الجانبية الشائعة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، كهبوط الضغط الانتصابي والتركين وجفاف الفم وتغيم الرؤية، لا تشاهد مع مثبطات قبط السيروتونين الانتقائية. تعد SSRIs مأمونة نسبياً حتى في جرعتها المفرطة نظراً لتأثيراتها الضائرة القليلة، ولذلك حلت محل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين كأدوية مختارة في معالجة الاكتئاب. تتضمن SSRIs كلاً من فلوكسيتين Fluoxetine (الدواء النموذجي) و citalopram و escitalopram و fluvoxamine، و paroxetine و sertraline. إن كلاً من Citalopram و Fluoxetine هو مزيج راسيمي Racemic، ويعد المصاوغ المرآتي الموافق لكل منهما مثبطاً لمضخة قبط السيروتونين أكثر قوة. إن Escitalopram هو مصاوغ مرآتي نقي للسيتالوبرام.

A. الأفعال

تحصر SSRIs قبط السيروتونين، مما يؤدي لازدياد تراكيز الناقل العصبي في الفلج المشبكي فتزيد الفعالية العصبونية بعد المشبكية. نموذجياً، تحتاج مضادات الاكتئاب، بما فيها SSRIs، إلى أسبوعين لتسبب تحسناً واضحاً في المزاج وقد تتطلب الاستفادة العظمى 12 أسبوعاً أو أكثر (الشكل 12-4). ولكن أياً من مضادات الاكتئاب ليس فعالاً بشكل منتظم. إن 40% تقريباً من المصابين بالاكتئاب والمعالجين بجرعات كافية لمدة 4-8 أسابيع لا يستجيبون لمضاد الاكتئاب. وإن المرضى الذين لم يستجيبوا لأحد مضادات الاكتئاب قد يستجيبون على مضاد آخر، كما أن حوالي 80% أو أكثر يستجيبون لدواء واحد على الأقل من مضادات الاكتئاب. [لاحظ: لا تسبب هذه الأدوية تنبيهاً للجملة العصبية المركزية أو ارتفاعاً في المزاج عند الأشخاص الطبيعيين].

B. الاستعمالات العلاجية

يعد الاكتئاب الاستطباب الأولي لـ SSRIs، وفعاليتها مماثلة لفعالية مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. يستجيب عدد من الاضطرابات النفسية بشكل مفضل على SSRIs بما فيها اضطراب الوسواس القهري (وهو الاستطباب الوحيد لـ Fluvoxamine)، واضطراب الهلع، واضطراب القلق المعمم، واضطراب الكرب ما بعد الرض، واضطراب القلق الاجتماعي، واضطراب الانزعاج قبل الحيض، والنهام العصبي (فقط Fluoxetine هو المستطب لهذا الأخير).

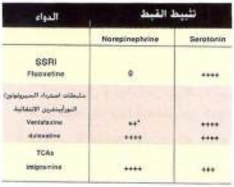

A
قبل المعالجة
عصبون قبل مشبكي
مستقبلات مثبطة قبل مشبكية
ناقل عصبي
فلج مشبكي
عصبون بعد مشبكي
B
التأثير الحاد للدواء
يُحصر الدواء مضاد الاكتئاب استرداد الناقل العصبي.
SSRI
TCA
استجابة خلف مشبكية معتدلة
C
التأثير المزمن للدواء
التنظيم الأدنى لمستقبلات قبل المشبكية المثبطة يؤدي إلى ازدياد إطلاق الناقل العصبي
زيادة الناقل العصبي في الفلج المشبكي
تعزيز فعالية المستقبل خلف المشبكي يؤدي إلى استجابة علاجية
SSRI
TCA
استجابة خلف مشبكية قوية

الشكل 2.12
آلية الفعل المقترحة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية ومضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات

C. الحرائك الدوائية

جميع مركبات SSRIs تمتص جيداً بعد الإعطاء الفموي، وتبلغ مستوياتها الذروة خلال 2-8 ساعات وسطياً. وللطعام تأثير قليل على الامتصاص (ما عدا Sertraline حيث يزيد الطعام امتصاصه). فقط Sertraline يخضع لاستقلاب هام بالمرور الأولي. تتوزع جميع هذه المركبات بشكل جيد، ولها أحجام توزع مفرطة من وزن الجسم (15-30 ليتر/كغ). ولمعظم SSRIs أعمار نصفية بلاسمية تتراوح بين 16-36

ساعة. يحدث استقلاب شديد معتمد على إنزيمات p450 وعلى الاقتران بالغليكوروني والسلفات. [لاحظ: هذه المستقلبات لا تساهم في الفاعلية الفارماكولوجية.] يختلف Fluoxetine عـن باقي أفراد هذا الصنف بناحيتين؛ الأولى، عمره النصفي أطول (50 ساعة) ويتوافر على شكل مستحضر ذي إطلاق مستمر يسمح بإعطائه جرعة واحدة أسبوعيا. والثانية، أن مستقلبه المصاوغ المرآتي S-norfluoxetine لـه فعالية الدواء الأصلي، والعمر النصفي للمستقلب طويل ويبلغ وسطياً 10 أيام. كل من الفلوكسيتين والباروكسيتين مثبطان قويان لنظير إنزيمي للسيتوكروم الكبدي P450 وهو CYP2D6 المسؤول عن التخلص من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ومضادات الذهان، وبعض أدوية اللانظميات ومعاكسات بيتا الأدرينرجية. [لاحظ: أن حوالي 7% من السكان البيض لديهم نقص في هذا الأنزيم P450 ولذلك يستقلبون الفلوكستين وركائز أخرى لهذا الإنزيم ببطء شديد. وقد يسمى هؤلاء الأشخاص في الأدب الطبي بالمستقلِبون السيئون]. تدخل إنزيمات سيتوكرومية أخرى (CYP2C9/19 وCYP3A4 و CYP1A2) في استقلاب SSRIs ولذلك فقد تؤثر على استقلاب أدوية متعددة. تطرح مركبات SSRIs بشكل رئيسي من الكليتين ما عدا الباروكستين والسيرترلالين اللذان يخضعان لإطراح برازي (35% و50% على التوالي). ويجب ضبط الجرعات وإنقاصها عند المصابين بقصور كبدي.



تثبيط القبط		الدواء
Serotonin	Norepinephrine	
++++	0	SSRI Fluoxetine
		مثبطات استرداد السيروتونين النورأبينفرين الانتقائية
++++	++*	Venlafaxine
++++	++++	duloxetine
		TCAs
+++	++++	Imipramine

الشكل 3.12
توعية المستقبل النسبية نحو الأدوية المضادة للاكتئاب. يثبط venlafaxine استرداد النورأبينفرين فقط في جرعاته العالية. ++++ = ألفة قوية جداً, +++ = ألفة قوية, ++ = ألفة معتدلة. + = ألفة ضعيفة.
0 = لا يوجد ألفة أو ألفة قليلة.

D. التأثيرات الضائرة

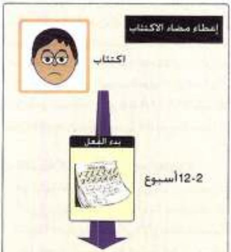
على الرغم امتلاك SSRIs تأثيرات ضائرة أقل وأضعف شدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، فإنها قد تسبب الصداع والتعرق والقلق والهياج وتأثيرات معدية معوية (غثيان، إقياء، إسهال) وضعفاً وتعباً وخللاً في الوظيفة الجنسية وتبدلاً في الوزن واضطرابات في النوم (أرقاً ونيمومة somnolence) إضافة إلى إمكانية حدوث التداخلات الدوائية آنفة الذكر (الشكل 12-5).

1. **اضطرابات في النوم:** عموماً يعد كل من Fluvoxamine, Paroxetine مركناً أكثر مما هو منشط، وقد يفيدان عند الذين يعانون من صعوبة النوم. وعلى العكس من ذلك فإن المرضى المتعبين أو الذين يعانون من نيمومة مفرطة قد يستفيدون من أحد مضادات الاكتئاب الأكثر تنشيطاً مثل Fluoxetine و سيرترالين.

2. **خلل الوظيفة الجنسية:** إن فقدان الرغبة الجنسية وتأخر الدفق واللاإيغافية (عدم حدوث هزة الجماع Anorgasmia) هي تأثيرات جانبية يلاحظها الأطباء ولا يبلغون عنها بشكل كاف، ولكنها ليست على رأس قائمة التأثيرات الجانبية النموذجية. أحد الخيارات لتدبير الخلل الوظيفي الجنسي الناجم عن SSRIs هو استبدالها بدواء يمتلك تأثيرات جانبية جنسية أقل مثل bupropion أو mirtazapine. وبدلاً من ذلك يمكن إنقاص الجرعة. يمكن للمعالجة بـ Tadalafil, Vardenafil, Sildenafil أن تحسن الوظيفة الجنسية للرجال المصابين بخلل في التعوظ مع اكتئاب.

3. **الاستعمال عند الأطفال والمراهقون:** يجب استعمال مضادات الاكتئاب بحذر عند الأطفال والمراهقين لأن حوالي طفل من كل خمسين طفلاً يصبحون أكثر استعداداً للانتحار نتيجة المعالجة بـ SSRIs. يجب مراقبة تدهور الاكتئاب والأفكار الانتحارية عند الأطفال المرضى وذلك عند البدء بأي من هذه الأدوية أو زيادة أو إنقاص جرعتها.

4. **الجرعات المفرطة:** لا يسبب الإفراط من SSRIs اضطرابات نظم قلبية (بالمقارنة مع خطر حدوث اللانظميات مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات)، إلا أن



الشكل 4.12
بدء التأثيرات العلاجية للأدوية الرئيسية المضادة للاكتئاب (SSRIs, MAOIs, TCAs) يتطلب عدة أسابيع

الاختلاجات محتملة الحدوث لأن جميع مضادات الاكتئاب قد تخفض من عتبة الاختلاج. جميع SSRIs يمكنها التسبب بمتلازمة السيروتونين المكونة من فرط الحرارة والصمل العضلي والتعرق والرمع العضلي (نفضات عضلية رمعية) وتغيرات في الحالة العقلية والعلامات الحيوية عند استعمالها مع مثبط أكسيداز أحادي الأمين أو دواء آخر ذي قدرة سيروتونيرجية عالية. ولذلك يتوجب انقضاء فترة طويلة يتم فيها التخلص من الدواء قبل إعطاء دواء من صنف آخر.

5. **متلازمة الانقطاع:** يمكن لكلٍ أدوية SSRIs إحداث هذه المتلازمة بعد السحب المفاجئ، إلا أنها أكثر احتمالا مع الأدوية ذات الأعمار التصفية الأقصر ولها مستقلبات عاطلة. فلوكسيتين هو الأق إحداثا للمتلازمة. تتضمن الأعراض والعلامات المحتملة لهذه المتلازمة المرتبطة بالسيروتونين ما يلي: الصداع، الدعث وأعراض شبيهة بالإنفلونزا، الهياج وقابلية الاستثارة، التعصيب، وتغيرات في نمط النوم.

IV. مثبطات استرداد السيروتونين/ النورأ يبينفرين

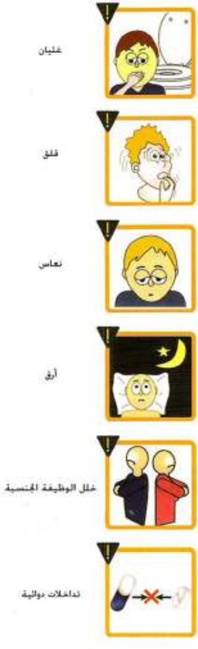
يثبط كل من فينلافاكسين ودولوكسيتين انتقائياً قبط كل من السيروتونين والنورابينفرين (الشكل 12-6). وقد اصطلح على تسمية هذه العوامل بمثبطات قبط السيروتونين والنورابينفرين الانتقائية (SNRIs)، وقد تكون فعالة في معالجة الاكتئاب عند المرضى الذين تكون لديهم SSRIs غير فعالة. ثم إن الاكتئاب غالبا ما يترافق مع أعراض ألمية مزمنة مثل ألم الظهر وآلام العضلات حيث تكون SSRIs نسبيا غير فعالة. يتعدل هذا الألم جزئيا بالسبل السيروتونية والنورابينفرينية في الجملة العصبية المركزية. إن كلاً من SNRIs ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (ذات الأفعال المزدوجة المثبطة لقبط كل من السيروتونين والنورابينفرين) فعال أحيانا في تخفيف الأعراض الفيزيائية للألم العصبي المنشأ كما في اعتلال الأعصاب المحيطية السكري. وخلافا لمضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، لا تمتلك SNRIs فعالية على المستقبلات الأدرينية أو المسكارينية أو الهيستامينية، لذلك فتأثيراتها الضائرة المرتبطة بتلك المستقبلات أقل مما يشاهد مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (الشكل 12-3). إن كلاً من فينلافاكسين ودولوكسيتين قد يسبب متلازمة انقطاع إذا توقفت المعالجة فجأة.

A. الفينلافاكسين Venlafaxine

هو مثبط قوي لقبط السيروتونين، وبجرعاته المتوسطة إلى العالية يكون مثبطاً لقبط النورابينفرين. كما أنه أيضا بجرعاته العالية مثبط خفيف لقبط الدوبامين، ويسبب تثبيطا أصغريا للنظائر الإنزيمية للسيتوكروم P450 كما أنه ركيزة للنظير CYP2D6. يبلغ عمره النصفي مع مستقلبه 11 ساعة تقريباً. يرتبط الفينلافاكسين ببروتين البلاسما بنسبة 27% فقط ولا يتوقع أن يشارك في تداخلات إزاحة البروتين. تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعا: الغثيان، الصداع، خلل الوظيفة الجنسية، الدوخة، الأرق، التركين، والإمساك. وبالجرعات العالية قد يرتفع الضغط ويتسرع القلب.

B. الدولكوستين Duloxtine

يثبط الدولوكسيتين قبط السيروتونين والنورابينفرين في جميع جرعاته. يستقلب بشدة في الكبد إلى العديد من المستقلبات، ويجب أن لا يعطى للمصابين بقصور كبدي. تطرح المستقلبات في البول، ولا ينصح باستعماله عند المصابين بالداء الكلوي بالمرحلة النهائية. يؤخر الطعام امتصاصه. يبلغ العمر النصفي 12 ساعة تقريبا. يرتبط بدرجة عالية ببروتين البلازما. التأثيرات الهضمية شائعة وتتضمن الغثيان، جفاف الفم والإمساك. يحدث الإسهال والقيء بدرجة أقل تواترا. يشاهد أيضا



الشكل 5.12
بعض التأثيرات الضائرة الملحوظة الشائعة لمثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية

الأرق، الدوخة، والنيمومة والتعرق. قد يحدث خلل وظيفي جنسي، ويحتمل أن يرتفع الضغط ويتسرع القلب.

V. مضادات الاكتئاب اللانموذجية

هي مجموعة مختلطة من الأدوية تمتلك أفعالاً في مواضع متعددة مختلفة. تتضمن هذه المجموعة البوبروبيون والميرتازابين والنيفازودون والترازودون، وهي ليست أكثر نجاعة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات أو SSRIs ولكن تأثيراتها الجانبية مختلفة.

A. بوبروبيون Bupropion

يعمل هذا الدواء كدوبامين ضعيف، ومثبط لإعادة قبط النورإيبينفرين ليخفف من أعراض الاكتئاب. قد يتطلب عمره النصفي القصير أخذه أكثر من مرة يومياً، أو إعطاء تركيبة ذات إطلاق مديد. ينفرد البوبروبيون في كونه ينقص اشتهاء النيكوتين عند مدخني التبغ الذين يحاولون الإقلاع عن التدخين ويخفف أعراض السحب لديهم. ومن تأثيراته الجانبية جفاف الفم، التعرق، التعصيب، الرعاش، ومن النادر جداً أن تحدث خلل في الوظيفة الجنسية، كما يزداد خطر حدوث الاختلاجات بالجرعات العالية. يستقلب الدواء عبر سبيل CYP2D6 ويعتبر أقل إحداثاً للتداخلات الدوائية-الدوائية.

B. ميرتازابين Mirtazapine

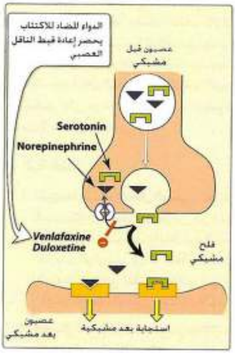
هذا الدواء يحسن النقل العصبي للسيروتوين والنورإيبينفرين عبر آليات مرتبطة بقابليته على حصر مستقبلات α2 قبل المشبكية، كما تعزى بعض فعاليته المضادة للاكتئاب على الأقل إلى قدرته على حصار مستقبلات $5\text{-}HT_2$. ويعد مركناً بسبب فعاليته القوية المضادة للهسيتامين، ولكنه لا يسبب التأثيرات الجانبية المضادة للموسكارين التي تحدثها TCAs، ولا يؤثر على الوظيفة الجنسية كما تفعل SSRIs. إنه كثيراً ما يزيد الشهية والوزن. وهو مركن بشكل واضح. وقد تستعمل هذه الميزة عند مرضى الاكتئاب الذين يعانون من صعوبة في النوم.

C. نيفازودون وترازودون Nefazodon and Trazodone

هما مثبطان ضعيفان لإعادة قبط السيروتونين. وفائدتهما العلاجية مرتبطة بقدرتهما على حصار المستقبلات بعد المشبكية لـ $5\text{-}HT_{2A}$. ومع الاستعمال المزمن قد يسبب هذان الدواءان نزع حساسية المستقبلات الذاتية قبل المشبكية لـ $5\text{-}HT_{1A}$ فيزداد إطلاق السيروتونين. كلا الدوائين مركن ربما بسبب قدرته القوية على حصر H_1. يترافق استعمال الترازودون بالقساح (بقاء الإنعاظ Priapism). أما نيفازودون فقد يسبب سمية كبدية.

VI. مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات (TCAs)

تحصر هذه الأدوية قبط النورإيبينفرين والسيروتونين في العصبون، وإذا اكتشفت اليوم فقد تسمى بـ SNRIs إلا أنها تختلف في التأثيرات الضائرة المتعلقة بهذا الصنف من مضادات الاكتئاب. تتضمن TCAs الأمينات الثلاثية: Imipramine (وهو الدواء النموذجي)، Trimipramine, Doxepin, Clomipramine, Amitriptyliire. تتضمن TCAs أيضاً الأمينات الثانوية: Nortriptyline, Desipramine (وهي على التوالي مستقلبات منزوعة N- من الميثيل لكل من إيميبرامين وأميتريبتيلين) و Protriptyline. أما Maprotiline و



الشكل 6.12
آلية الفعل المقترحة للأدوية المضادة للاكتئاب لمثبطات استرداد السيروتونين/النورأدرينالين الانتقائية

Amoxapine فكل منهما مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة ذو صلة، ومن الشائع اعتبارهما من صنف TCAs. وجميعها تمتلك نجاعة علاجية متشابهة، ويعتمد اختيار الدواء على تحمل المريض للتأثيرات الجانبية، وحدوث استجابة سابقة، ووجود مشاكل صحية مرافقة، ومدة فعل الدواء. أما المرضى الذين لا يستجيبون على أحد مركبات TCAs فقد يستجيبون على دواء آخر من نفس المجموعة. إن TCAs تعد بدائل قيمة لدى المرضى الذين لا يستجيبون على SSRIs.

A. آلية الفعل

1. **تثبيـط قبـط الناقل العصبي:** تعد TCAs مثبطات قوية لإعادة القبط العصبوني للسيروتونين والنورإيبينيفرين إلى النهايات العصبية قبل المشبكية (الشكل 12-2). إلا أنها بالتراكيز العلاجية لا تحصر نواقل الدوبامين. تقوم TCAs بحصار الطريق الرئيسي لإزالة الناقل العصبي وبذلك فهي تزيد من تراكيز الأمينات الأحادية في الفلح المشبكي فتؤدي إلى التأثيرات المضادة للاكتئاب. إن Maprotiline و Desipramine مثبطان انتقائيان لإعادة قبط النورإيبينفرين.

2. **حصار المستقبلات:** تحصر TCAs مستقبلات السيروتونين، وألفا الأدرينية، والهيستامينية، والموسكارينية (الشكل 12-3). لم يعرف ما إذا كان أي من هذه الأفعال هو آلية الفائدة العلاجية. ولكن التأثير على تلك المستقبلات هو السبب المحتمل للكثير من التأثيرات غير المرغوبة لـ TCAs. أما Amoxapine فيحصر مستقبلات D_2.

B. الأفعال

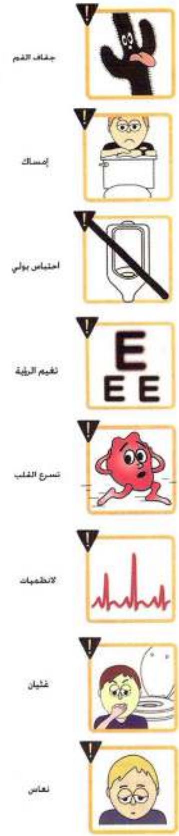
ترفع TCAs المزاج وتحسن التيقظ العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي، وتنقص الانهماك المرضي Moibid Preoccupatcon عند 50-70% من الأشخاص المصابين باضطراب الاكتئاب الرئيسي. يكون بدء ارتفاع المزاج بطيئًا ويتطلب أسبوعين أو أطول (الشكل 12-4). لا تسبب هذه الأدوية تنبيها للجملة العصبية المركزية أو ارتفاعا في المزاج عند الأشخاص الطبيعيين. الاعتماد الفيزيائي أو النفسي نادر الحدوث، ولكن ذلك يتطلب سحبا بطيئًا للتقليل من حدوث متلازمة الانقطاع وتأثيرات الارتداد الكولينرجية. يمكن استعمال هذه الأدوية، مثل جميع مضادات الاكتئاب، في المعالجة طويلة الأمد للاكتئاب.

C. الاستعمالات العلاجية

TCAs فعالة في معالجة الاكتئاب الرئيسي متوسط الشدة إلى الشديد، كما يستجيب عليها بعض المصابين باضطرابات الهلع. لقد استعمل Imipramine للسيطرة على تبلل الفراش عند الأطفال (أكثر من 6 سنوات) بإحداثه تقلصاً في المصرة الداخلية للمثانة. أما حاليا، فيستعمل بحذر بسبب تحريضه للانظميات القلبية ومشاكل قلبية وعائية خطيرة أخرى. وتستعمل TCAs ولاسيما Amitriptyline لمعالجة صداع الشقيقة والألم المزمن (الألم العصبي المنشأ) في بعض الحالات التي يكون سبب الألم فيها غير واضح.

D. الحرائك الدوائية

تمتص TCAs بشكل جيد من طريق الفم، وبسبب طبيعتها الذوابة بالدسم فإنها تتوزع بشكل واسع، وتنفذ بسهولة إلى CNS، وتمتلك أعمارا نصفية طويل – مثلاً العمر النصفي لـ Imipramine حوالي 4-17 ساعة. تمتلك TCAs توافرا حيويا متخفضا



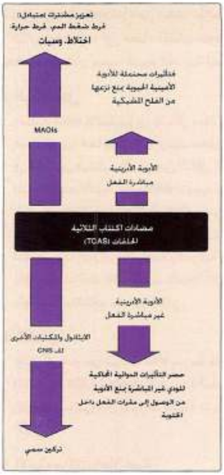
الشكل 7.12
بعض التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

وغير ثابت بسبب اختلاف استقلابها بالمرور الأولي في الكبد، ولذلك يستفاد من استجابة المرضى والمستويات البلازمية في ضبط الجرعة. نموذجياً تكون الفترة العلاجية الأولية 4-8 أسابيع، ويمكن أن تنقص الجرعات تدريجياً من أجل تحسين التحمل ما لم يحدث النكس. تستقلب هذه الأدوية بواسطة الجملة المكيروزومية الكبدية (وبالتالي قد تكون حساسة للأدوية التي تحرض أو تثبط النظائر الإنزيمية لـ CYP450) وتقترن مع حمض الغلوكوروني. تطرح TCAs بشكل أساسي على شكل مستقلبات عاطلة عن طريق الكلية.

E. التأثيرات الضائرة

يؤدي حصر مستقبلات الأستيل كولين إلى تغيم الرؤية، وجفاف الفم، والاحتباس البولي، والإمساك، وتفاقم الزرق مغلق الزاوية (الشكل 12-7). وتسبب تلك الأدوية بطء التوصيل القلبي كما يفعل quinidine، والذي قد يسبب لانظميات مهددة إذا أخذت جرعة دوائية مفرطة من أحد هذه الأدوية. تحصر TCAs أيضاً مستقبلات ألفا الأدرينية مسببة هبوط ضغط انتصابي ودواراً وتسرعاً قلبياً انعكاسياً. وفي الممارسة السريرية يعد ذلك المشكلة الأكثر خطورة عند المسنين. imipramine هو الأكثر إحداثاً لهبوط الضغط الانتصابي بينما nortriptyline هو الأقل إحداثاً له. قد يكون التركين بارزاً ولاسيما خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، ويرتبط بقدرة هذه الأدوية على حصر مستقبلات H1 الهيستامينية. كسب الوزن تأثير شائع لـ TCAs. ويحدث خلل وظيفي جنسي يتظاهر عند الرجال بخَلل في الانتصاب وعند النساء باللاإيغافية Anorgasmia وذلك عند أقلية مهمة من المرضى، إلا أن ذلك أقل من وقوع الخلل الوظيفي الجنسي المرتبط بـ SSRIs.

1. **الاحتياطات Preccautions**: يجب استعمال TCAs بحذر عن مرضى الهوس الاكتئابي، حتى خلال حالاتهم الاكتئابية، لأن مضادات الاكتئاب قد تؤدي للتحول إلى سلوك هوسي. تملك TCAs منسباً علاجياً ضيقاً؛ فمثلاً، إن خمسة إلى ستة أضعاف من الجرعة اليومية العظمى من imipramine قد تكون مميتة. يجب أن يعطى المصابون بالاكتئاب الذين لديهم استعداد للانتحار كميات محدودة من هذه الأدوية وأن يراقبوا بحذر. يظهر الشكل 12-8 التداخلات الدوائية مع مركبات TCAs. يمكن لـ TCAs أن تفاقم حالات مرضية محددة كالخناق غير المستقر، وفرط التصنع السليم في البروستات، والصرع، واللانظميات الموجودة مسبقاً. يجب أخذ الحذر أيضاً عند المرضى الصغار جداً والمتقدمون في العمر جداً.


تعزيز مشترك (متبادل): فرط ضغط الدم، فرط حرارة، اختلاط، وسبات
تأثيرات محتملة للأدوية الأمينية الحيوية بمنع نزعها من الفلج الشبكية
MAOIs
الأدوية الأدرينية مباشرة الفعل
مضادات اكتئاب الثلاثية الحلقات (TCAS)
الأدوية الأدرينية غير مباشرة الفعل
الإيثانول والمثبطات الأخرى لل CNS
حصر التأثيرات الدوائية المحاكية للودي غير المباشرة بمنع الأدوية من الوصول إلى مقرات الفعل داخل الخلوية
تركين سمي

الشكل 8.12
التداخل الدوائي مع CNS ,TCS= الجملة العصبية المركزية، MAO= أكسيداز أحادي الأمين

VII. مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين (MAOIs)

إن الأكسيداز أحادي الأمين هو إنزيم متقدري يتواجد في الأعصاب وأنسجة أخرى كالأمعاء والكبد. ويعمل في العصبون كصمام أمان فينزع الأمين بشكل تأكسدي من الجزيئات الناقلة العصبية الزائدة (نورإيبينفرين، دوبامين وسيروتونين) التي قد تتسرب من الحويصلات المشبكية عندما يكون العصبون في حالة راحة. إن مثبطات MAO تعطله على نحو عكوس أو غير عكوس، مما يسمح للجزيئات الناقلة العصبية بالإفلات من التدرك فتتراكم ضمن العصبون ما قبل المشبك وتتسرب إلى الحيز المشبكي، ويعتقد أن ذلك يسبب تفعيل مستقبلات النورإيبينفرين والسيروتونين، وقد يكون مسؤولاً عن الفعل المضاد للاكتئاب لهذه الأدوية. توجد ثلاثة أنواع من مثبطات MAO حالياً لمعالجة الاكتئاب: Phenelzine فينيلزين، ترانيل سايبرومين Tranylcypromine،

وسيليجيلين selegiline المرخص سابقاً لمعالجة داء باركنسون ولكنه الآن يستطب لمعالجة الاكتئاب أيضاً، وهو أول مضاد اكتئاب متوفر بالشكل عبر الجلد. إن استعمال مثبطات MAO محدود الآن بسبب القيود الغذائية المعقدة المطلوبة عند تناوله.

A. آلية الفعل

معظـم MAOI كالفينيلزين تشـكل معقدات ثابتة مع الإنزيم مسـببة تعطيله بشـكل غير عكوس، مما يؤدي إلى ازدياد مخازن النورإيبينفرين والسيروتونين والدوبامين في العصبون فينتشـر الزائد من الناقل العصبي في الحيز المشـبكي (الشـكل 12-9). تثبـط هـذه الأدوية إنزيم MAO الموجود في الدماغ وكذلـك الموجود في الكبد والأمعاء التي المسـؤولة عن نزع الأمين التأكسـدي للأدوية والمواد ذات السمية الشديدة، مثل التيرامـين Tyramine الموجـود في أطعمـة معينـة. ولذلك، تترافـق MAOI بوقوع عال للتداخـلات الدوائية-الدوائية والدوائية-الغذائية. أما selegiline المعطى على شـكل رقعـة تحت الجلد فقد يسـبب تثبيطاً أقل لـ MAO الكبـدي بالجرعات المنخفضة لأنه يتجنب الاستقلاب بالعبور الأولي.

B. الأفعال

علـى الرغـم من تثبيـط MAO بدرجة كاملة بعـد عدة أيام من المعالجـة، فإن الفعل المضاد للاكتئاب لـ MAOI يتأخر عدة أسابيع، كما في SSRIs و TCAs. يمتلك سليجيلين وترانيل سـايبرومين تأثيرات خفيفة منبهة تشـبه الأمفيتامين وقد تسـبب الهياج أو الأرق.

C. الاستعمالات العلاجية

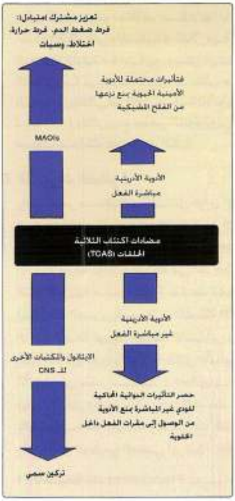
تستطب MAOIs عند المصابين بالاكتئاب الذين لا يستجيبون على TCAs أو يتحسسون عليها، أو الذين يعانون من قلق قوي. قد ينتفع المرضى ذوي النشاط النفسي الحركي المنخفـض مـن الخصائص المنبهـة لـ MAOIs. تفيد هـذه الأدوية أيضـاً في معالجة حالات الرهاب. قد يسـتجيب الاكتئاب اللانموذجي علـى MAOIs، ويتميز هذا النوع مـن الاكتئـاب بتقلقل المزاج، وحساسـية الرفض، واضطراب الشـهية. وبالرغم من نجاعتها في معالجته الاكتئاب، تعتبر MAOIs خطاً أخيراً في كثير من السبل العلاجية بسبب خطر حدوث التداخلات الدوائية-الدوائية والدوائية-الطعامية.

D. الحرائك الدوائية

تمتـص هـذه الأدوية جيداً بعـد إعطائها فموياً، ولكن تأثيراتها المضـادة للاكتئاب تتطلـب أسـبوعين إلى أربعة أسـابيع من المعالجـة. عندما يتعطـل التجدد الإنزيمي بشـكل غير عكوس، يختلف، ولكنه عادة يحدث بعد عدة أسـابيع من إنهاء استعمال الـدواء. فعنـد تبديل العوامل المضادة للاكتئاب فيجب التأخر لأسـبوعين على الأقل بعـد إنهـاء المعالجة بـMAOI والبـدء بمضاد اكتئاب من صنف آخر. تسـتقلب MAOIs وتطرح بسرعة في البول.

E. التأثيرات الضائرة

أدت التأثـيرات الجانبيـة والوخيمـة والـتي لا يمكـن التنبـؤ بها إلى تحدد انتشـار اسـتعمال مثبطـات MAO. فمثـلاً إن التيرامـين المتواجد في بعـض الأطعمة كالجبن واللحـم القديمـين، وكبـد الدجاج، السـمك المخلـل أو المدخن كأسماك الأنشـوجة والرنجـة، والخمـر الأحمر يتعطل بشـكل طبيعي بإنزيم MAO الموجـود في المعي. إن

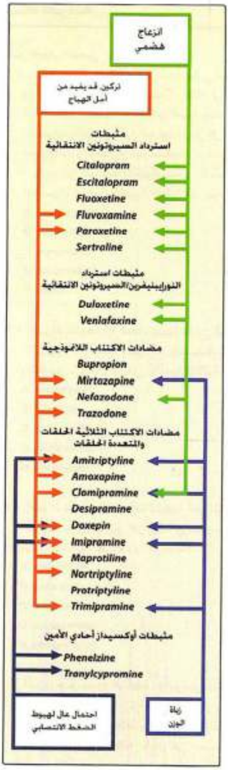

تعزيز مشترك (متبادل):
فرط ضغط الدم، فرط حرارة،
اختلاط، وسبات
فتأثيرات محتملة للأدوية
الأمينية الحيوية بمنع نزعها
من الفلح المشبكية
MAOIs
الأدوية الأدرينية
مباشرة الفعل
مضادات اكتئاب الثلاثية
الحلقات (TCAS)
الأدوية الأدرينية
غير مباشرة الفعل
الإيثانول والمثبطات الأخرى
لـ CNS
حصر التأثيرات الدوائية الخافضة
للودي غير المباشرة بمنع الأدوية
من الوصول إلى مقرات الفعل داخل
الخلوية
تركين سمي

الشكل 9.12
آلية فعل مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs).

الأشخاص الذين يتناولون MAOI لا يمكنهم تدرك التيرامين الذي تم الحصول عليه من هذه الأغذية. يسبب اليترامين إطلاق كميات كبيرة من الكاتيكولامينات المخزنة من النهايات العصبية وينتج عنه صداع قفوي وتيبس رقبي وتسرع قلبي وغثيان وارتفاع الضغط واضطرابات نظم قلبية واختلاجات وربما سكتة. لذلك يجب توعية المرضى لاجتناب الأطعمة المحتوية على التيرامين. يفيد الفينتولامين والبرازوسين في تدبير ارتفاع الضغط المحرض بالتيرامين. [لاحظ: قد تكون المعالجة بـ MAOI خطيرة عند المرضى المصابين بالاكتئاب الوخيم مع ميول انتحارية. ويمكن اللجوء إلى الاستهلاك الهادف للأطعمة المحتوية على التيرامين]. تتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى للمعالجة بمثبطات MAOI: النعاس وهبوط الضغط الانتصابي وتغيم الرؤية وجفاف الفم وعسر التبول والإمساك. يجب تجنب الإعطاء المتزامن لـ SSRIs و MAOI بسبب خطر حدوث متلازمة السيروتونين المهددة للحياة، ويحتاج كلا النمطين من الأدوية إلى فترات للتخلص منهما على الأقل أسبوعين قبل إعطاء النمط الأخر، باستثناء الفلوكسيتين الذي يجب إيقافه قبل 6 أسابيع قبل البدء بـ MAOI. يلخص الشكل 12-10 التأثيرات الجانبية لمضادات الاكتئاب.

VIII. معالجة الهوس والاضطراب ثنائي القطب

تزايدت معالجة الاضطراب ثنائي القطب في السنوات الأخيرة بسبب زيادة كشف الاضطراب وزيادة أعداد الأدوية التي وافقت عليها FDA لمعالجة الهوس. تستعمل أملاح الليثيوم وقائيا لمعالجة المصابين بالاكتئاب الهوسي ومعالجة نوب الهوس، ولذلك تسمى معدلة أو مثبتة للمزاج mood stabilizer. الليثوم فعال أيضا في معالجة 60-80% من مرضى لهوس والهوس الخفيف Hypomania. إن نمط تأثير الليثيوم غير معروف على الرغم من أن العديد من العمليات الخلوية تتأثر بالمعالجة به. [لاحظ: يعتقد أنه يضعف نقل الإشارة عبر المستقبلات التي تقترن بالفوسفاتيديل ثنائية الفسفات في جملة المرسال الثانوي PIP_2. يتداخل الليثيوم في تدوير (إعادة تركيب) PIP_2 فيؤدي إلى نضوبه النسبي في الأغشية العصبية في CNS. الأغشية المحيطية لا تتأثر بالليثيوم]. يعطى الليثيوم فمويا وتطرح الشاردة في البول. أملاح الليثيوم يمكن أن تكون سامة، وإن عامل السلامة والمنسب العلاجي فيها منخفضان جدا-مقارنة مع الديجيتال. التأثيرات الضائرة الشائعة قد تتضمن الصداع وجفاف الفم والعطاش وتعدد البيلات وزيادة الشهية وشدة هضمية (أعطِ الليثيوم مع الطعام)، ورجفان ناعم في اليد، دوخة، وتعب، وارتكاسات جلدية، وتركين. أما المستويات البلاسمية فقد تسبب الرنح، الرعاش، تعثر الكلام، الرجفانات الخشنة، والتخليط، والاختلاجات. [لاحظ: البوال التفه الناتج عن تناول الليثيوم يمكن أن يعالج بـ Amiloride]. وقد تنقص وظيفة الدرق فيجب مراقبتها. لا يسبب الليثيوم تأثيرا ملحوظا عند السليمين. إنه غير مركن، ولا يسبب الهوس أو الاكتئاب. بعض الأدوية المضادة للصرع وخاصة Valproic Acid و Carbmazepine و lamotrigine قد تمت الموافقة عليها من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميريكية كمثبتات للمزاج بعض التلطيف للأعراض الهوسية)، وقد استفيد منها بنجاح في معالجة الاضطراب ثنائي القطب. من العوامل الأخرى التي قد تحسن الأعراض الهوسية مضادات الذهان القديمة والحديثة. إن مضادات الذهان غير النموذجية (risperidone و olanzapine و ziprasidone و aripiprazole و quetiapine) حصلت أيضا على موافقة FDA لمعالجة الهوس. تستعمل البنزوديازيبينات أيضا بشكل شائع كعلاج مساعد للتثبيت الحاد لمرضى الهوس. (انظر الفصول المتعلقة من أجل تفاصيل أكثر حول الأدوية النفسية).


الزعاج هضمي
تركين قد يفيد من أجل الهياج
مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية
Citalopram
Escitalopram
Fluoxetine
Fluvoxamine
Paroxetine
Sertraline
مثبطات استرداد النورإبينيفرين/السيروتونين الانتقائية
Duloxetine
Venlafaxine
مضادات الاكتئاب اللانموذجية
Bupropion
Mirtazapine
Nefazodone
Trazodone
مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات والمتعددة الحلقات
Amitriptyline
Amoxapine
Clomipramine
Desipramine
Doxepin
Imipramine
Maprotiline
Nortriptyline
Protriptyline
Trimipramine
مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين
Phenelzine
Tranylcypromine
احتمال عال لهبوط الضغط الانتصابي
زيادة الوزن

الشكل 10.12
التأثيرات الجانبية لبعض الأدوية المستعملة في معالجة الاكتئاب.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.12. مـدرس عمـره 55 عاماً، بـدأ يعاني من تغـيرات في المزاج. كان يفقـد المتعة في عملـه وتنقص رغبته في لعب التنـس اليومي. كان لديه شعور بالذنب، وانعدام القيمة وفقدان الأمل. اشتكى إضافة للأعراض النفسية من ألم عضلي في كل الجسم. كانت الفحوصات الفيزيائية والمخبرية غير سلبية. برأت أعراض المريض بعد ستة أسابيع من المعالجة بالفلوكسيتين. إلا أنه يشتكي من خلل الوظيفة الجنسية. أي من الأدوية التالية قد يفيد عند هذا المريض؟

A. Fluvoxamine.

B. Sertraline.

C. Citalopram

D. Mirtazaprue.

E. Lithium.

الجـواب = D. يحـدث الخلل الوظيفي الجنسـي على نحو شـائع بالـ TCAs و SSRIs و SNRIs. إن الميرتازابـين خـال تقريبـاً مـن التأثيـرات الجانبيـة الجنسية

2.12. إمـرأة عمرها 25 عاماً، لديها تاريخ شـكاية مطولة من أعراض اكتئابيـة مترافقـة مـع آلام جسـمية. كان فحصهـا الفيزيائـي والمخبري سليماً. أي من الأدوية التالية تفيد عند هذه المريضة؟

A. Fluoxetnie

B. Sertralie.

C. Phenelzine.

D. Mirtazabine.

E. Duloxetine.

الجواب = E. يمكن أن يسـتعمل Duloxetine وهـو SNRA لمعالجة الاكتئاب المصاحب لألم عصبي المنشـأ. تمتلـك MAOIs وSSRIS فعالية قليلة ضد الألم العصبي المنشأ

3.12. إمـرأة عمرهـا 51 عاماً لديهـا أعراض اكتئاب رئيسـي وكذلك مصابـة بزرق ضيـق الزاوية. أي مـن مضادات الاكتئـاب التالية يجب اجتنابها عند هذه المريضة؟

A. Amitrityline.

B. Sertraline.

C. Bupropion.

D. Mirtazapine.

E. Fluvoxamine.

الجـواب = A. بسـبب فعاليته المضادة للموسـكارين. فيجـب عدم إعطاء الأميتريبتيلـين للمرضى المصابين بالزرق بسـبب خطر ازدياد ضغط العين. وجميع الأدوية الأخرى تنقصها الفعالية المضادة لمستقبل الموسكارين.

4.12. أتـى رجـل عمره 36 عاماً، بأعراض سـلوكية قهرية. إذا كان أي شـيء ليـس على ما يـرام فإنه يشـعر بأن العمل لـن يتم إنجازه بشكل فعال، هو يدرك بأن سـلوكه يؤثر علـى قدرته على إنجاز أعمالـه اليوميـة ولكنه عاجز عن السـيطرة على نفسـه. أي من الأدوية التالية سوف يساعد هذا المريض؟

A. Lmipramine.

B. Fluvoxamine

C. Amitriptyline.

D. Tranylcypromine.

E. Lithium

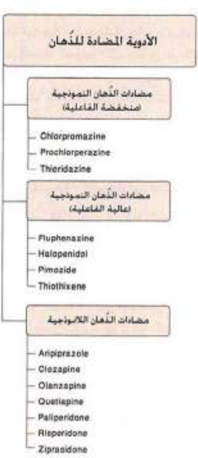
الجـواب = B. تعـد مثبطات اسـترداد السـيروتونين ذات فعالية خاصة في معالجـة اضطراب الوسـواس القهـري و Fluvoxamine مرخص لذلك. إن الأدوية الأخرى غير فعالة في معالجة اضطراب الوسواس القهري.

13

الأدوية المضادة للذهان
Neuroleptic Drugs

I. نظرة عامة

تستعمل الأدوية المضادة للذهان (تدعى أيضاً مضادات النفاس أو المهدئات الرئيسية) بشكل رئيس لمعالجة الفصام، ولكنها فعالة أيضاً في حالات ذهانية أخرى، كالحالات الهوسية مع أعراض ذهانية كالشعور بالعظمة أو الاضطهاد أو الإهلاسات، أو الهذيانات. جميع الأدوية المضادة للذهان المتوافرة حالياً التي تخفف أعراض الفصام تخفض النقل العصبي الدوباميني و/أو السيروتونيني. إن الأدوية المضادة للذهان النموذجية أو التقليدية (تدعى أيضاً أدوية الجيل الأول) هي مثبطات تنافسية لأنواع مختلفة من المستقبلات، ولكن تأثيراتها المضادة للذهان تعكس الحصر التنافسي لمستقبلات الدوبامين. تختلف هذه الأدوية بفاعليتها. فالكلوربرومازين هو دواء منخفض الفاعلية بينما الفلوفينازين عالي الفعالية (الشكل 13-1). لا يوجد دواء أكثر فائدة سريرية من الآخر. وبالمقابل، تدعى الأدوية الجديدة المضادة للذهان باللانموذجية (أو من الجيل الثاني) لأنها ذات تأثيرات خارج السبيل الهرمي أقل من الأدوية التقليدية. تعزى فعالية هذه الأدوية الفريدة إلى قدرتها على حصار مستقبلات السيروتونين والدوبامين (وربما غيرها). المعالجة الحالية المضادة للذهان تستفيد من الأدوية اللانموذجية في تقليل خطر اضطرابات الحركة المُضعفة المرافقة للأدوية النموذجية التي تؤثر بشكل رئيسي على مستقبل الدوبامين D_2. تبدي جميع الأدوية اللانموذجية نجاعة مكافئة للأدوية النموذجية المضادة للذهان أو تزيد عنها أحياناً. إلا أن الاختلافات في الكفاءة العلاجية بين الأدوية المضادة للذهان اللانموذجية لم تدرس بعد، في حين تفيد غالباً استجابة المريض والمشاكل المرضية المرافقة كمرشد لانتقاء الدواء. إن الأدوية المضادة للذهان ليست شافية ولا تزيل الاضطراب الفكري الأساسي والمزمن، ولكنها تنقص غالباً من شدة الإهلاسات والهذيان وتسمح لمريض الفصام ليكون فاعلاً في بيئة داعمة.


الأدوية المضادة للذُهان
مضادات الذُهان النموذجية (منخفضة الفاعلية)
Chlorpromazine
Prochlorperazine
Thioridazine
مضادات الذُهان النموذجية (عالية الفاعلية)
Fluphenazine
Halopenidol
Pimozide
Thiothixene
مضادات الذُهان اللانموذجية
Aripiprazole
Clozapine
Olanzapine
Quetiapine
Paliperidone
Risperidone
Ziprasidone

الشكل 1.13
يلخص العوامل المضادة للذُهان.

II. الفُصام Schizophrenia

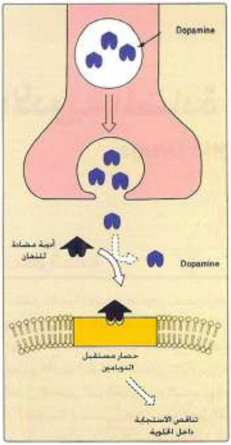
هو نمط خاص من الذُهان – اضطرابٍ عقلي ينجم عن خلل وظيفي موروث في الدماغ، يتميز بالتوهمات والإهلاسات (غالباً من الشكل الصوتي)، والاضطرابات الفكرية والكلامية. إنه مشكلة شائعة، ويحدث بين حوالي 1% من الناس، ويصيب الأشخاص بمرحلة المراهقة المتأخرة أو في بدايات البلوغ. إنه مرض مزمن ويسبب العجز. للفصام مكون وراثي قوي وربما يعكس شذوذاً كيميائياً حيوياً أساسياً قد يكون اعتلالاً في وظيفة العصبونات الدوبامينية الحوفية المتوسطة أو القشرية المتوسطة.

III. الأدوية المضادة للذُهان

تمثل مضادات الذهان بنى حلقية-متغايرة متنوعة متعددة ذات فاعليات مختلفة بشكل ملحوظ. إن كلوربرومازين، وهو مشتق الفينوثيازين ثلاثي الحلقات، هو مضاد الذهان الأول الذي استعمل لمعالجة الفصام. أما مضادات الذهان التي طورت لاحقاً، كالهالوبيريدول، فهي أقوى فعالية بمئة مرة منه، ولكن لها قدرة أكبر على إحداث تأثيرات شبيهة بداء باركنسون وتأثيرات خارج هرمية أخرى، كما أن هذه الأدوية التقليدية الأقوى ليست أكثر نجاعة من الكلوربرومازين.

A. آلية الفعل

1. **حصر فعالية مستقبل الدوبامين في الدماغ:** جميع مضادات الذهان القديمة ومعظم الحديثة تحصر مستقبلات الدوبامين في الدماغ والمحيط (الشكل 13-2). تم التعرف على خمسة أنماط من مستقبلات الدوبامين. D1 و D5 تفعل الأدينليل الحلقي وغالباً تثير العصبون، بينما D2 و D3 وD4 تثبط الأدينليل الحلقي أو تتواسط فتح قناة البوتاسيوم مؤدية إلى فرط استقطاب في العصبون. ترتبط مضادات الذهان مع هذه المستقبلات بدرجات مختلفة، ولكن النجاعة السريرية للأدوية النموذجية ترتبط بشكل وثيق بقدرتها النسبية على حصر مستقبلات الدوبامين D2 في الجملة الحوفية المتوسطة في الدماغ. من جهة أخرى، يمتلك الدواء اللانموذجي كلوزابين ألفة أعلى لمستقبلات D4 وألفة أقل لـ D2 مما يفسر ولو بشكل جزئي قدرتها الصغيرة على إحداث تأثيرات جانبية خارج هرمية. (الشكل 3.13 يلخص خصائص الارتباط بالمستقبل لكل من كلوزابين وكلوربرومازين وهالوبيريدول) تتم معاكسة فعال مضادات الذهان بعوامل ترفع تركيز الدوبامين المشبكي-على سبيل المثال ليفودوبا والامفيتامينات-أو يقلد الدوبامين على مستوى مواضع الارتباط بعد المشبكية- كالبروموكريبتين.



الشكل 2.13
الأفعال الحصرة للدوبامين للأدوية المضادة للذهان

2. **حصر فعالية مستقبل السيروتونين في الدماغ:** يبدو أن معظم الأدوية اللانموذجية الأحدث تقوم بجزء من فعلها الفريد من خلال تثبيط مستقبلات السيروتونين (5-HT) وبشكل خاص مستقبلات 5-HT_{2A}. لذلك يمتلك clozapine ألفة عالية نحو مستقبلات 5-HT_{2}، D1، D4، والمستقبلات الموسكارينية وألفا الأدرينية، ولكنه أيضاً معاكس مستقبل D2. يحصر Risperidone مستقبلات 5-HT_{2A} أكثر من حصاره لمستقبلات D2، كما يفعل أولانزابين. إن Aripiprazole مضاد ذهان لانموذجي وهو مقلد جزئي لمستقبلات D2 و 5-HT_{1A} بالإضافة لحصاره لمستقبلات 5-HT_{2A}. يحصر quetiapine مستقبلات D2 بقوة أكثر من مستقبلات 5-HT_{2A}، ولكنه نسبياً ضعيف في حصر كلا المستقبلين، وإن قدرته المنخفضة لإحداث تأثيرات خارج هرمية قد تكون أيضاً متعلقة بالمدة القصيرة نسبياً التي يرتبط فيها بمستقبل D2.

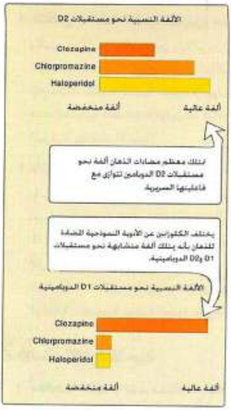
B. الأفعال

يبدو أن الأفعال المضادة للذهان لهذه الأدوية تعكس حصاراً لمستقبلات الدوبامين و/أو السيروتونين. ولكن العديد من هذه الأدوية يحصر أيضاً المستقبلات الكولينية، والأدرينية، والهيستامينية (الشكل 13-4). ليس معروفاً الدور الذي تقوم به هذه التأثيرات في تلطيف الأعراض الذهانية. أما التأثيرات الجانبية غير المرغوبة لهذه العوامل فتعد ناتجة عن أفعالها على تلك المستقبلات الأخرى.

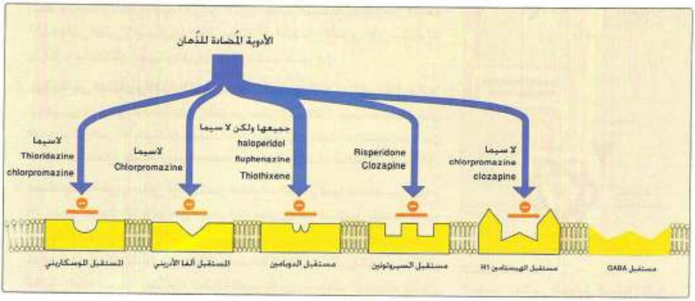
1. **الأفعـال المضـادة للذهـان:** يمكـن لجميـع الأدويـة المضـادة للذهـان أن تنقص الإهلاسـات والتوهمـات المصاحبة للفصـام (والتي تدعى الأعـراض الإيجابية) بحصارهـا لمستقبلات الدوبامـين في الجملـة الحوفية المتوسطة في الدمـاغ. أما الأعراض السـلبية كتسطح الوجدان وغياب السـرور (عدم الحصول على السرور مـن المنبهـات السـارة الطبيعية) واللامبـالاة وضعـف الانتباه وضعـف الإدراك فلا تسـتجيب للمعالجة وخاصة بمضـادات الذهان النموذجيـة. كثير من الأدوية اللانموذجيـة مثـل Clozapine تلطف الأعراض السـلبية إلى حد ما. تمتلك جميع الأدوية أيضاً تأثـيراً مهدئاً وتنقص الحركات الفيزيائية العفوية. وخلافاً لمثبطات الجملـة العصبية المركزية كالباربيتيورات فإن مضـادات الذهان لا تثبط الوظيفة الفكريـة عنـد المريض كثـيراً، ويكون اللاتناسـق الحركي (الهـزع) أصغرياً. إن التأثـيرات المضـادة للذهان تحدث عادة بعد عدة أيام أو أسـابيع مما يقترح كون التأثيرات العلاجية مرتبطة بتغيرات ثانوية في السبل القشرية المخططة.

2. **التأثيرات خارج الهرمية:** تسـبب المعالجة المزمنة اضطرابات في التوتر dystonia (تقلص مستمر يؤدي إلى وضعيات مشوهة ملتوية)، وأعراضاً شبيهة بباركنسون، وتململاً حركياً، وعسـرة حركة آجل (حركات لاإرادية في اللسـان والشـفاه والعنق والجذع والأطراف). إن حصر مسـتقبلات الدوبامين في السـبيل المخطط-الأسود يسـبب تلـك الأعراض غـير المرغوبة. ولكـن حدوثها أقـل مع مضـادات الذهان اللانموذجية.

3. **التأثـيرات المضـادة للقـيء:** باسـتثناء ripiprazole و Thioridazine، تمتلـك معظم مضـادات الذهـان تأثيرات مضـادة للإقياء عبر حصر مسـتقبلات D2 في منطقة المسـتقبلات الكيميائيـة في الزنـاد في البصلة (ص 329: مناقشـة لإقياء). يلخص الشـكل 13-5 الاسـتعمالات المضادة للإقياء لمضادات للذهان مع تطبيقات علاجية لأدويـة أخـرى مضادة للغثيـان. [لاحظ: مضـادات الذهان اللانموذجية لا تسـتعمل كمضادات للإقياء].



الشـكل 3.13
الألفة النسـبية للكلوزابين وكلوربرومازين والهالوبيريدون نحو مسـتقبلات D2 الدوبامينية


الأدوية المُضادة للذُهان
لاسيما
Thioridazine
chlorpromazine
لاسيما
Chlorpromazine
جميعها ولكن لا سيما
haloperidol
fluphenazine
Thiothixene
Risperidone
Clozapine
لا سيما
chlorpromazine
clozapine
المستقبل الموسكاريني
المستقبل ألفا الأدريني
مستقبل الدوبامين
مستقبل السيروتونين
مستقبل الهيستامين H1
مستقبل GABA

الشـكل 4.13
تحصر الأدوية المضادة للذهان مستقبلات الدوبامين والسيروتونين بالإضافة للأدرينية والكولينية والمستقبلات المرتبطة بالهيستامين. GABA = حمض غاما أمينوبوتيريك.

4. **التأثيرات المضادة للموسكارين:** بعض مضادات الذهان وخاصة Thioridazine، وكلوربرومازين وكلوزابين وأولانزبين لها تأثيرات مضادة للكولين، تتضمن تغيم الرؤية، جفاف الفم (ما عدا كلوزابين الذي يزيد اللعاب)، التخليط، وتثبيط العضلات الملساء المعدية المعوية والبولية، مما يؤدي للإمساك والاحتباس البولي. هذه الخاصية المضادة للكولين قد تساعد في تخفيف خطر حدوث الأعراض خارج الهرمية مع هذه الأدوية.

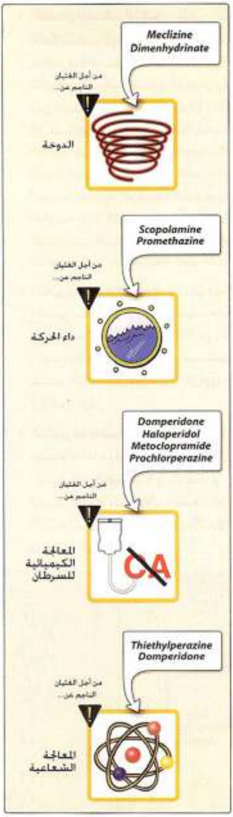
5. **تأثيرات أخرى:** يسبب حصار مستقبلات ألفا الأدرينية هبوط ضغط انتصابي وخفة بالرأس. وتؤثر مضادات الذهان أيضاً على الآليات المنظمة للحرارة وقد تسبب تغيرات في الحرارة (اختلاف حرارة الجسم مع البيئة). يؤدي حصار مستقبلات D2 الدوبامينية في النخامى إلى إطلاق البرولاكتين. إلا أن الأدوية اللانموذجية أقل رفعاً لمستويات البرولاكتين. يحدث التركين بالأدوية التي تعتبر معاكسات قوية لمستقبلات H1 الهيستامينية، كلوربرومازين وكلوزابين. قد يحدث أيضاً اعتلال في الوظيفة الجنسية بسبب العديد من الخصائص الرابطة للمستقبلات.

C. الاستعمالات العلاجية

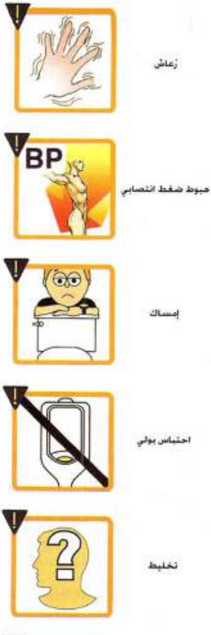
1. **معالجة الفصام:** تعد مضادات الذهان العلاج الناجع الوحيد للفصام. ولكن لا يستجيب جميع المرضى، ونادراً ما تتم استعادة السلوك الطبيعي تماماً. إن مضادات الذهان التقليدية أكثر فعالية في معالجة الأعراض الإيجابية للفصام (التوهمات، الإهلاسات، اضطراب التفكير، الهياج). أما العوامل الجديدة التي تحصر مستقبلات السيروتونين 5-HT2A فتكون فعالة لدى العديد من المرضى الذين لديهم مقاومة للعوامل التقليدية ولا سيما في معالجة الأعراض السلبية للفصام (الانسحاب، تسطح العواطف، تناقض المشاعر، ونقص القدرة على التواصل مع الناس). إلا أن مضادات الذهان غير التقليدية لا تحسن الأعراض السلبية للفصام بشكل ملائم أكثر من الأدوية الأقدم. (يحتفظ بالكلوزابين لمعالجة الأشخاص الذين لا يستجيبون على مضادات الذهان الأخرى، لأن استعماله يترافق مع اعتلالات دموية وتأثيرات ضائرة شديدة أخرى).

2. **الوقاية من الغثيان والإقياء الشديد:** تفيد مضادات الذهان القديمة (وخاصة بروكلوربيرازين) في معالجة الغثيان المحرض دوائياً (ص329). يجب معالجة الغثيان الناجم عن الحركة بالمركنات ومضادات الهيستامين ومضادات الكولين بدلاً من مضادات الذهان القوية. (يعد Scopolamine الدواء المختار لمعالجة داء الحركة).

3. **استعمالات أخرى:** يمكن أن نستعمل مضادات الذهان كمهدئات لتدبير الهياج والسلوك الممزق الناجم عن اضطرابات أخرى. كما تستعمل بالمشاركة مع المسكنات المخدرة لمعالجة الألم المزمن مع القلق الشديد. يستعمل الكلوربرومازين لمعالجة الفواق المعند. يعد البروميثازين مضاداً للذهان سيئاً، ولكنه يستعمل في معالجة الحكة بسبب خصائصه المضادة للهيستامين. يستطب البيموزيد بشكل أساسي لمعالجة العرات Tics الحركية والصوتية في اضطراب Tourette، الذي يعطى فيه أيضاً ريسبيريدون وهالوبيريدول. رخص الريسبيريدون أيضاً لتدبير السلوك الممزق والهياج الناجم عن التوحد.


Meclizine
Dimenhydrinate
من أجل الغثيان الناجم عن...
الدوخة
Scopolamine
Promethazine
من أجل الغثيان الناجم عن...
داء الحركة
Domperidone
Haloperidol
Metoclopramide
Prochlorperazine
من أجل الغثيان الناجم عن...
المعالجة الكيميائية للسرطان
CA
Thiethylperazine
Domperidone
من أجل الغثيان الناجم عن...
المعالجة الشعاعية

الشكل 5.13
التطبيق العلاجي للعوامل المضادة للإقياء.



الشكل 6.13
التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة عند الأشخاص المعالجين بالأدوية المضادة للذُهان

D. الامتصاص والاستقلاب

تتعرض مضادات الذهان بعد الإعطاء الفموي لامتصاص متغاير لا يتأثر بالطعام (ما عدا زيبرازيدون وباليبيريدون حيث يزداد امتصاصهما مع الطعام). تعبر هذه العوامل بسهولة إلى الدماغ، وتأخذ حجم توزع كبيراً، وترتبط ببروتينات البلازما جيداً، وتستقلب إلى مواد مختلفة بواسطة جمل السيتوكروم P450 في الكبد، ولا سيما CYP2D6 و CYP1A2 و CYP3D4. بعض المستقلبات تكون فعالة: Fluphenazine Decanoate و Haloperidol Decanaote و Risperidone microspheres هي مستحضرات من مضادات الذهان بطيئة الإطلاق (لغاية 2-4 أسابيع) تعطي حقناً عميقاً في العضلات الإليوية. تستعمل هذه الأدوية غالباً لمعالجة مرضى العيادات الخارجية والأشخاص غير المطاوعين للأدوية الفموية، ولكن قد تبقى الأعراض خارج الهرمية ولكن احتمال حدوثها أقل مع هذه المستحضرات مديدة التأثير بالمقارنة مع الأدوية نفسها بالشكل الفموي. تسبب مضادات الذهان بعض التحمل، ولكن حدوث الاعتماد الفيزيائي بها قليل.

E. التأثيرات الضائرة

يمكن أن تحدث التأثيرات الضائرة للأدوية المضادة للذهان عند كل المرضى وتبلغ درجة هامة عند 80% منهم (الشكل 13-6). إن المنسب العلاجي للأدوية المضادة للذهان عال على الرغم من التأثيرات الضائرة الكثيرة التي تسببها.

1. **التأثيرات الجانبية خارج الهرمية:** تتوازن التأثيرات المثبطة للعصبونات الدوبامينية مع الأفعال الاستثارية للعصبونات الكولينية في الحالة الطبيعية في الجسم المخطط. إن حصار المستقبلات الدوبامينية يغير هذا التوازن مسبباً فرطاً نسبياً في التأثير الكوليني، فينتج عنه تأثيرات حركية خارج هرمية. يعتمد الاختطار الأعظمي لظهور اضطرابات الحركة على الزمن والجرعة، حيث يحدث خلل التوتر خلال بضعة أيام من المعالجة ويتبع بتعذر الجلوس (عدم القدرة على البقاء جالساً نتيجة تململ حركي) خلال أيام إلى أسابيع. تحدث أعراض باركنسونية كبطء الحركة والصمل والرعاش خلال أسابيع إلى أشهر من بدء المعالجة. يحدث عسر الحركة الآجل بعد أشهر إلى سنوات من المعالجة وقد يكون غير عكوس.

a. **تأثيرات الأدوية المضادة للكولين:** إذا تم حصار النشاط الكوليني أيضاً يستعاد عندئذ توازن جديد قريب من الطبيعي، وتكون التأثيرات خارج السبيل الهرمي أصغرية. يمكن تحقيق ذلك بإعطاء مضاد للكولين مثل البنزتروبين Benztropine. تكون المساومة العلاجية على الشكل التالي: تأثيرات خارج هرمية أقل في مقابل التأثيرات الجانبية لحصار المستقبل الموسكاريني. [لاحظ: أحياناً تستمر الأفعال الشبيهة بداء باركنسون على الرغم من الأدوية المضادة للكولين]. إن هذه الأدوية التي تمتلك فعالية مضادة للكولين قوية مثل Thioridazine تسبب قليلاً من الاضطرابات خارج الهرمية لأن النشاط الكوليني يكون مخمداً بقوة. هذا يخالف الهالوبيريدول والفلوفينازين اللذين يمتلكان فعالية مضادة للكولين منخفضة ويسببان تأثيرات خارج هرمية أكثر بسبب تفضيلهما لحصر النقل الدوباميني بدون حصر الفعالية الكولينية.

b. **مضادات الذهان اللانموذجية لوزابين وريسبيريدون:** Clozapine and Riseperidone
هذه الأدوية أقل إحداثاً للأعراض خارج الهرمية وعسر الحركة الآجلة الذي يعزى إلى إحصارهما لمستقبلات 5-HT_{2A}. تتفوق هذه الأدوية على الهالوبيريدول

والكلوربرومازيـن في معالجـة أعـراض الفصام ولا سـيما السـلبية منها. يجب أن يدخـل الريسـبيريدون في الخط الأول للأدوية المضـادة للذهان. بينما يجب الاحتفاظ بالكلوزابين للمصابين بالفصام الشديد المعند على المعالجة التقليدية. يمكن أن يسـبب الكلوزابـين تثبيطاً للنقي العظم واختلاجـات وتأثيرات جانبية قلبيـة وعائية. وإن خطر حدوث فقد المحببات الشـديد يتطلب المراقبة المتكررة لتعـداد الكريـات البيض. يبـدي Paliperidone وهو المسـتقلب الفعال الرئيسـي للريسـبيريدون نشـاطاً مماثلاً لنشـاط الـدواء الأصل. تملـك الأدوية الأخرى (olanzapine و quetiapine و ziprasidone و arippiprazole) فعالية مثبتة في معالجة الأعـراض الذهانيـة ولكـن فعاليتها لا تعتـبر أفضل ملاءمة لمضـادات الذهان القديمـة. إلا أن الحدوث المنخفض للتأثيرات خارج الهرمية أعطى هذه الأدوية الحديثة أفضلية على الأدوية الأقدم في معالجة الفصام.

2. **عسـر الحركـة الآجل**؛ قد ينجم هـذا الاضطراب الحركي عـن المعالجة المديدة بمضـادات الذهان. حيث يصاب المرضى بحـركات لاإرادية تتضمن حركات فكية جانبيـة وحركات التقاط لسـانية fly-catching. قد تتناقص الأعراض أو قد تختفي بعد ثلاثة أشـهر مـن التوقف عن مضادات الذهان، ولكن قد يكون عسـر الحركة غير عكوس عند بعض الأشـخاص وتسـتمر بعد إيقاف المعالجـة. يقترح أن يكون عسر الحركة الآجل ناجماً عن ازدياد عدد مستقبلات الدوبامين التي يتم تركيبها كاسـتجابة معاوضـة لحصار مديـد لمسـتقبلات الدوبامين. مما يجعـل العصبون مفرط الحساسـية لأفعال الدوبامين ويسمح للوارد الدوباميني إلى هذه البنى بأن يتفوق على الوارد الكوليني، مما يسبب حركة مفرطة عند المريض.

3. **متلازمة مضادات للذهان الخبيثة**؛ ارتكاس مميت نحو الأدوية المضادة للذهان تتميـز بالصمل العضلي، الحمى، تأثـر الحالة العقلية والخبل، وعدم ثبات الضغط الدمـوي، وميوغلوبينيميـا Myoglobinemia. مـن الضروري إيقـاف مضاد الذهان وإعطاء معالجة داعمة. وقد يفيد إعطاء Dantrolene أو Bromocriptine.

4. **تأثيرات أخرى**؛ يحدث النعاس نتيجة تثبيط CNS والتأثيرات المضادة للهيستامين، عادة خلال الأسابيع القليلة الأولى من المعالجة. قد يحدث التخليط أحياناً. تسبب مضادات الذهان ذات النشـاط المعاكس للموسـكارين جفاف فم، احتباسـاً بولياً، إمسـاكاً، وفقدان المطابقـة. الأدوية الأخرى قد تحصر مسـتقبلات ألفا الأدرينية فتسـبب انخفاضاً في الضغط وهبوط ضغـط انتصابي. إن مضادات الذهان تثبط الوطـاء فتؤثـر على التنظيم الحراري وتسـبب انقطاع الحيض وثـر اللبن والتثدي والعقم والعنانة. يعد كسب الوزن الشديد غالباً سبباً لعدم المطاوعة. يوصى أيضاً بمراقبة مستويات السكر والشحوم عند من يتناولون مضادات الذهان بسبب قدرة الأدويـة اللانموذجيـة على زيادة هذه المـواد واحتمال تفاقم داء سـكري أو فرط شحوم الدم موجودين مسبقاً.

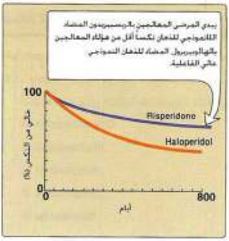
5. **التحذيرات ومضادات الاسـتطباب**: إن الهياج الحاد المشارك لسحب الكحول أو الأدوية الأخرى قد يتفاقم بمضادات الذهان. إن تحقيق اسـتقرار المريض بمركن بسـيط كالبنزوديازيبين هو المعالجة المفضلـة. جميع مضادات الذهان قد تخفض عتبة الاختلاجات، فيمنع اسـتعمال الكلوزابـين والكلوربرومازين في الاضطرابات الاختلاجيـة. لأن هـذه الأدوية. ولذلك، يمكن لمضادات الذهـان أن تفاقم الصرع

الموجـود مسـبقاً، فيجب اسـتعمالها بحذر عند مرضى الصـرع. إن الوقوع العالي لفقـد المحببات Agranulocytosis بالكلوزابين قد يحدد من اسـتعماله عند المرضى الذيـن لديهم مقاومة للأدوية الأخرى. جميع مضادات الذهان اللانموذجية تزيد احتمال الوفاة عند المرضى المسنين المصابين بالذهان واضطرابات سلوكية متعلقة بالعته.

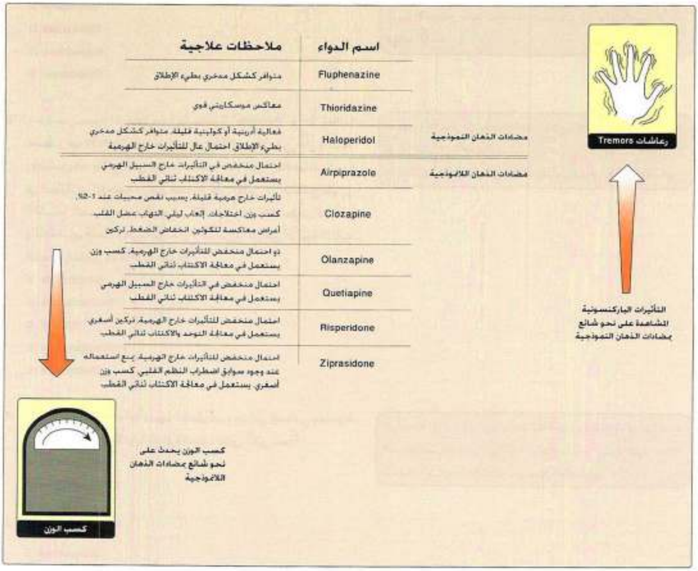
F. مداومة المعالجة Maintenance Therapy

يجـب إعطاء المرضى الذين يصابون بنوبتـين ذهانيتين أو أكثر ضمن الفصام علاج صيانـة لخمس سـنوات على الأقـل، ويفضل بعـض الخبراء معالجة غـير محدودة. الجرعات المنخفضة من مضادات الذهان أقل فعالية من المعالجة الصائنة بجرعات أعلى في الوقاية من النكس (الشكل 13-7).

الشكل 13-8 يلخص الاستعمالات العلاجية لبعض مضادات الذهان.



الشكل 7.13
معدل النكس عند الفُصاميين بعد المعالجة الصائنة بالريسبيريدون أو الهالوبيريدول.


رعاشات Tremors
التأثيرات الباركنسونية الشاهدة على نحو شائع بمضادات الذهان النموذجية
كسب الوزن يحدث على نحو شائع بمضادات الذهان اللانموذجية
كسب الوزن

	اسم الدواء	ملاحظات علاجية
مضادات الذهان النموذجية	Fluphenazine	متوافر كشكل مدخري بطيء الإطلاق
	Thioridazine	معاكس موسكاريني قوي
	Haloperidol	فعالية أدرينية أو كولينية قليلة. متوافر كشكل مدخري بطيء الإطلاق. احتمال عال للتأثيرات خارج الهرمية
مضادات الذهان اللانموذجية	Airpiprazole	احتمال منخفض في التأثيرات خارج السبيل الهرمي. يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
	Clozapine	تأثيرات خارج هرمية قليلة. يسبب نقص محببات عند 1-2%. كسب وزن. اختلاجات. إلعاب ليلي. التهاب عضل القلب. أعراض معاكسة للكولين. انخفاض الضغط. تركين
	Olanzapine	ذو احتمال منخفض للتأثيرات خارج الهرمية. كسب وزن. يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
	Quetiapine	احتمال منخفض في التأثيرات خارج السبيل الهرمي. يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب
	Risperidone	احتمال منخفض للتأثيرات خارج الهرمية. تركين أصغري. يستعمل في معالجة التوحد والاكتئاب ثنائي القطب
	Ziprasidone	احتمال منخفض للتأثيرات خارج الهرمية. يمنع استعماله عند وجود سوابق اضطراب النظم القلبي. كسب وزن أصغري. يستعمل في معالجة الاكتئاب ثنائي القطب

الشكل 8.13
يلخص الأدوية المضادة للذُهان

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.13. شُخِّص حديثاً لمراهق ذكر أنه مصاب بالفصام، أي من العوامل المضادة للذهان التالية قد تخفف اللامبالاة والوجدان المسطح؟

A. Chlorpromazine.
B. Fluphenazine.
C. Haloperidole.
D. Risperidone.
E. Thioridazine.

الجـواب = D. الريزبيريـدون مضاد الذهـان الوحيد من هـذه القائمة يمتلك بعض الفائدة في تحسين الأعراض السلبية للفصام. تمتلك جميع العوامل إمكانية إنقاص الهلاوس والتوهمات الفكرية.

2.13. أي من مضادات الذهان التالية تبدي فعلاً مقلداً جزئياً لمستقبل الدوبامين D2؟

A. Aripiprazole.
B. Clozapine.
C. Haloperidol.
D. Risperidone.
E. Thioridazine.

الجواب = A. يؤثر Aripiprazine كمقلد جزئي لمستقبلات D2 الدوبامينية. نظرياً يعزز الدواء الفعل على هذه المستقبلات عندما يكون هناك انخفاض في تركيز الدوبامين، وسيحصر أفعال التراكيز العالية للدوبامين. جميع الأدوية الأخرى هي فقط معاكسات لمستقبلات D2. أما الهالوبيريدول فله فعالية خاصة.

3.13. مريض عمره 21 عاماً بدأ باستعمال Pimozide حديثاً لمعالجة اضطراب Tourette. أحضر إلى غرفة الإسعاف من قبل والديه، ووصفا بأنه يعاني من عدَّات مختلفة عما قبل، كتقلصات مديدة في العضلات الوجهية. وعند فحصه كان يعاني من تشنج ظهري (تشنج الجسم وانحنائه إلى الأمام وارتكازه على الرأس والكاحلين فقط، وهو تأثير خارج هرمي). أي من الأدوية التالية تنفع في إنقاص هذه الأعراض؟

A. Benztropine.
B. Bromocroptine.
C. Lithium.
D. Prochlorperazine.
E. Risperidone.

الجـواب = A. يعاني المريـض من أعراض خارج هرمية ناجمة عن Pimozide، ويعـد البنزتروبيـن فعالاً كمعاكس للمسـكارين في إنقـاص الأعراض. لا تمتلك الأدوية الباقية أي تأثير. أما البروكلوربيرازين فإنه قد يزيد الأعراض

4.13. امرأة عمرها 28 عاماً لديها اضطراب وجداني فصامي وصعوبة في النوم، أي من الأدوية التالية سوف تكون أكثر نفعاً؟

A. Aripiprazole.
B. Chlorpromazine.
C. Haloperidol.
D. Risperidone.
E. Ziprasidone.

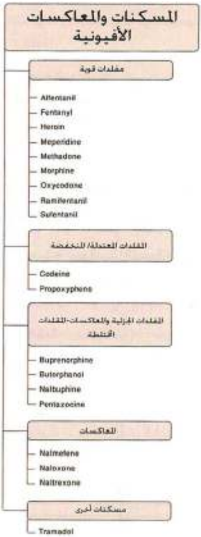
الجواب = B. يمتلك الكلوربرومازين فعالية مركنة هامة بالإضافة لخصائصه المضـادة للفصام. ومـن بين الأدوية المدونـة يعد هو الـدواء الأكثر احتمالاً لتلطيف الشكايات الرئيسية للمريضة بما فيها الأرق.

14

الأفيونات
Opioids

I. نظرة عامة

يعد التدبير العلاجي للألم أحد أعظم التحديات الطب السريري. يعرّف الألم بأنه إحساس غير سار، قد يكون حاداً أو مزمناً، ويحدث فيه تتالي عمليات كيميائية عصبية معقدة في الجملتين العصبيتين المركزية والمحيطية. إن الألم شخصاني Subjective، ويجب على الطبيب أن يعتمد على إدراك ووصف المريض لألمه. إن تخفيف الألم يعتمد على نمطه، ففي العديد من الحالات مثل الصداع أو الألم المفصلي المعتدل تكون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSA1Ds، الفصل 42) فعالة. يستجيب الألم العصبي المنشأ بشكل مفضل على مضادات الصرع (مثلاً pregabalin، ص 179)، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (مثل Amitriptyline، ص 145) أو مثبطات استرداد السيروتونين/ النورإبينفرين (مثل Duloxetine، ص 144) أكثر من استجابته على NSAIDs أو الأفيونات. إلا أن الأفيونات تعد عادة الأدوية المختارة في تدبير الألم الشديد أو المزمن. الأفيونات هي مواد طبيعية أو تركيبية تسبب تأثيرات شبيهة بالمورفين. لاحظ أن مصطلح (أفيوني) Opiate يحتفظ به للأدوية، كالمورفين والكوديين، التي يحصل عليها من نبات الخشخاش الأفيوني (Opium Poppy). تعمل جميع الأدوية في هذا الصنف على المستقبلات الأفيونية في CNS فتسبب تأثيرات محاكية لفعل النواقل العصبية الببتيدية داخلية المنشأ (مثل الإندورفينات، الإنكيفالينات، والداينورفينات). على الرغم من أن الأفيونات تمتلك مجالاً واسعاً من التأثيرات فإن استعمالها الأول هو من أجل تخفيف الألم الشديد والقلق المصاحب له، سواء كان الألم ناجماً عن الجراحة أو الأذية أو المرض، كالسرطان. إلا أن توافرها الواسع الانتشار أدى إلى إساءة استعمال الأفيونات ذات الخصائص المشمقة Euphoric. [لاحظ: نادراً ما يسبب الاعتماد مشكلة عند المرضى المعالجين بهذه الأدوية من أجل الألم الوخيم، كما في السرطان والألم الحاد وفي مرضى المراحل الانتهائية]. إن المعاكسات التي يمكنها معاكسة الأفعال الأفيونية هامة جداً من الناحية السريرية حيث تستعمل في حالات فرط الجرعة. يلخص الشكل 14-1 المقلدات الأفيونية ومعاكساتها التي يناقشها هذا الفصل.


المسكنات والمعاكسات الأفيونية
مقلدات قوية
Alfentanil
Fentanyl
Heroin
Meperidine
Methadone
Morphine
Oxycodone
Remifentanil
Sufentanil
المقلدات المعتدلة/ المنخفضة
Codeine
Propoxyphene
المقلدات الجزئية والمعاكسات-المقلدات المختلطة
Buprenorphine
Butorphanol
Nalbuphine
Pentazocine
المعاكسات
Nalmefene
Naloxone
Naltrexone
مسكنات أخرى
Tramadol

الشكل 1.14
ملخص للمسكنات الأفيونية ومعاكساتها.

II. المستقبلات الأفيونية

تتداخل الأفيونات على نحو فراغي Stereospecifically مع المستقبلات البروتينية في أغشية خلايا محددة في الجملة العصبية المركزية، أو في النهايات العصبية في المحيط، وفي خلايا السبيل الهضمي ومناطق تشريحية أخرى. التأثيرات الرئيسية للأفيونات تتواسطها ثلاث عائلات من المستقبلات: ميو (μ)، كابا (κ)، ودلتا (δ). إن الخصائص المسكنة للأفيونات تتم عبر مستقبلات ميو (μ)، وكذلك المستقبلات كابا (κ) المتواجدة

في القرن الظهري للنخاع تساهم أيضاً. مثلاً Butorphanol و Nalbuphine تعزى تأثيراتها المسكنة بشكل أساسي إلى تفعيل مستقبلات κ كابا. تتداخل الإنكيفالينات بشكل أكثر انتقائية مع مستقبلات دلتا δ في المحيط. تعد المستقبلات الأفيونية الثلاثة أعضاء في عائلة المستقبل المقترن مع البروتين G وتثبط الأدينيل سيكلاز. تتشارك أيضاً مع القنوات الشاردية فتزيد من تدفق أيونات البوتاسيوم بعد المشبك (فرط الاستقطاب) أو تنقص تدفق أيونات الكالسيوم قبل المشبك فيعيق إطلاق الناقل العصبوني.

A. توزع المستقبلات

تتواجد المستقبلات الأفيونية عالية الكثافة المعروفة بمشاركتها في تكامل المعلومات حول الألم في خمس باحات عامة في الجملة العصبية المركزية. كما وجدت تلك المستقبلات الأفيونية أيضاً في الألياف العصبية المحيطية وفي نهاياتها وفي الخلايا المناعية. [لاحظ: ثمة تراكب مهم بين الأنماط المستقبلية في هذه الباحات المختلفة].

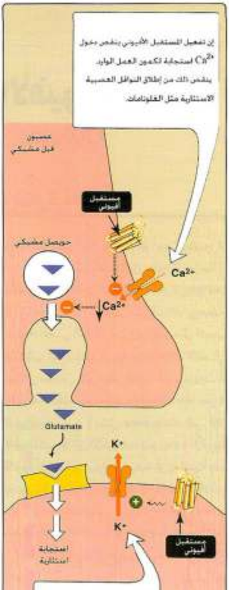
1. **جذع الدماغ:** تؤثر المستقبلات الأفيونية في التنفس، السعال، الغثيان والإقياء، ضغط الدم، قطر الحدقة، وضبط إفرازات المعدة.
2. **المهاد الأنسي:** تتوسط هذه الباحة الألم العميق ضعيف التوضع ويتأثر انفعالياً.
3. **الحبل الشوكي:** إن المستقبلات في المادة الهلامية Substantra Gelatinosa تشارك في استقبال وتكامل المعلومات الحسية الواردة فتوهن التنبيهات الألمية الواردة.
4. **الوطاء:** تؤثر المستقبلات هنا على الإفراز العصبي الغدي.
5. **الجملة الحوفية (اللمبية):** تتوضع المستقبلات الأفيونية بالتركيز أعظمي في الجملة الجوفية في اللوزة. غالباً لا تمتلك هذه المستقبلات فعلاً مسكناً، ولكنها قد تؤثر على السلوك الانفعالي.
6. **المحيط:** ترتبط الأفيونات أيضاً مع الألياف العصبية الحسية المحيطية ومع نهاياتها. وكما في CNS فإنها تثبط إطلاق الاستثارة المعتمد على أيونات الكالسيوم، وإطلاق المواد الطليعية الالتهابية (مثل المادة P) من هذه النهايات العصبية.
7. **الخلايا المناعية:** وجدت مواضع ارتباط أفيونية أيضاً في الخلايا المناعية. لم يحدد دور هذه المستقبلات في الشعور بالألم Nociception (= الاستجابة أو الحساسية نحو المنبهات الألمية).

III. المقلدات الأفيونية القوية

المورفين هو المسكن الرئيس المتواجد في الأفيون الخام، وهو النموذج الأصلي للمقلد القوي. يوجد الكودئين كأفيون خام بتركيز أخفض وفاعلية متأصلة أقل. لهذه الأدوية ألفة عالية لمستقبلات ميو (μ) وتختلف ألفتها نحو مستقبلات دلتا (δ) وكابا (κ).

A. المورفين Morphine

1. **آلية الفعل:** يمارس المورفين تأثيراته الرئيسية بتداخله مع المستقبلات الأفيونية في الجملة العصبية وفي بنى تشريحية أخرى مثل السبيل المعدي والمثانة. تسبب

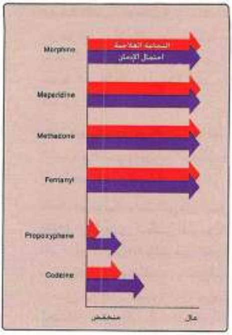


إن تفعيل المستقبل الأفيوني ينقص دخول Ca^{2+} استجابة لكمون العمل الوارد. ينقص ذلك من إطلاق النواقل العصبية الاستثارية مثل الغلوتامات.

إن تفعيل المستقبل الأفيوني يزيد دخول K^+ وينقص من استجابة العصبون بعد الشبكي نحو النواقل العصبية الاستثارية.

الشكل 2.14
آلية فعل مقلدات المستقبل الأفيوني ميو μ في الحبل الشوكي.

الأفيونات فرط استقطاب الخلايا العصبية، وتثبيط الإطلاق العصبي، وتثبيطاً قبل مشبكي لتحرير الناقل. يؤثر المورفين على مستقبلات كابا κ في الصفيحتين I و II من القرن الخلفي للحبل الشوكي، وينقص من إطلاق المادة P التي تعدّل إدراك الألم في الحبل الشوكي. يبدو أيضاً أن المورفين يثبط تحرير العديد من النواقل الاستثارية من النهايات العصبية الحاملة للمنبهات الألمية.



الشكل 3.14
مقارنة بين النجاعة العظمى واحتمال حدوث الإدمان/ المعاقرة عند المسكنات المخدرة شائعة الاستعمال.

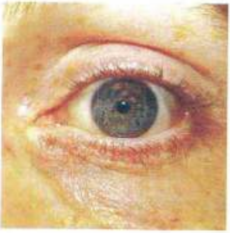
2. الأفعال

a. **التسكين**: المورفين يسكن الألم (يفرج الألم بدون فقدان للوعي). تفرج الأفيونات الألم من خلال رفع عتبة الألم في مستوى الحبل الشوكي، والأهم من ذلك من خلال تعديل الإدراك الدماغي للألم. المرضى المعالجين بالمورفين يبقون مدركين لوجود الألم ولكن الإحساس به ليس مزعجاً. إلا أنه عندما يعطى لشخص ليس لديه ألم فإنه تأثيراته قد تكون مزعجة وقد تسبب غثياناً وإقياء. يبدي الشكل 14-3 النجاعة التسكينية العظمى واحتمال الإدمان للمقلدات الأفيونية القوية.

b. **الشمق Euphoria**: يسبب المورفين إحساساً قوياً من القناعة Contentment والعافية والراحة والسعادة، ولعل السبب هو تنبيه السقيفة البطنية Ventral Tegmentum.

c. **التنفس**: يثبط المورفين التنفس عبر إنقاص حساسية عصبونات مركز التنفس لثاني أكسيد الكربون CO_2. يحدث هذا بالجرعات الاعتيادية للمورفين ويشتد كلما زادت الجرعة إلى أن يتوقف التنفس. التثبيط التنفسي هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في حالات فرط الجرعة الأفيونية الحادة.

d. **تثبيط منعكس السعال**: يمتلك كل من المورفين والكودين خصائص مضادة للسعال. عموماً، لا يرتبط تثبيط السعال بشكل وثيق بالخصائص التسكينية والخصائص المثبطة للتنفس. يبدو أن المستقبلات المشاركة في الفعل المضاد للسعال مختلفة عن تلك التي تسبب التسكين.



الشكل 4.14
المورفين يعزز التنبيه اللاودي للعين مؤدياً لتشكل الحدقة الدبوسية.

e. **تقبض الحدقة**: تنجم الحدقة الدبوسية المميزة لاستعمال المورفين عن تنبيه مستقبلات ميو (μ) وكابا (κ). ينبه المورفين نواة Edinger-Westphal للعصب المحرك العيني والتي تعزز التنبيه اللاودي في العين (الشكل 14-4). يحدث تحمل قليل لهذا التأثير، وإن جميع الأشخاص الذين يعاقرون المورفين لديهم حدقات دبوسية. [لاحظ: هذا مهم من الناحية التشخيصية، لأن هناك أسباب أخرى للسبات والتثبيط التنفسي قد توسع الحدقة].

F. **الإقياء**: ينبه المورفين بشكل مباشر منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية في الباحة الخلفية area postrema فيحدث الإقياء.

g. **السبيل العدي المعوي**: المورفين يخفف الإسهال ويفيد في الزحار بإنقاصه الحركية وزيادته توتر العضلات الملساء الدائرية المعوية. يزيد المورفين أيضاً من توتر المصرة الشرجية. إجمالاً، يسبب المورفين الإمساك، وقد يتطور تحمل قليل لذلك. قد يزيد المورفين ضغط السبيل الصفراوي نتيجة تقلص المرارة الصفراوية وتقبض المصرة الصفراوية.

h. **الجملة القلبية الوعائية:** لا يملك المورفين تأثيرات رئيسية على ضغط الدم أو سرعة القلب، إلا بالجرعات العالية حيث يحدث هبوط ضغط وبطء قلب. ولكونه يثبط التنفس ويحبس ثاني أكسيد الكربون فإنه يوسع الأوعية الدماغية ويزيد ضغط السائل الدماغي الشوكي، ولذلك يمنع استعماله عند المصابين بأذية دماغية شديدة.

i. **إطلاق الهيستامين:** المورفين يسبب تحرير الهيستامين من الخلايا البدينة، مسبباً الشرى والتعرق والتوسع الوعائي. يجب أن لا يعطى المورفين لمرضى الربو لأنه قد يسبب تقبضاً قصبياً.

j. **الأفعال الهرمونية:** يثبط المورفين إطلاق الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH، والهرمون المطلق للموجهة القشرية الكظرية CRH، وينقص تركيز الهرمون الملوتن LH والهرمون الجريبي FSH و ACTH وبيتا-إندورفين. وتنقص مستويات التستوستيرون والكورتيزول. يزيد المورفين من تحرير هرمون النمو ويحسن من إفراز البرولاكتين. ويزيد إفراز الهرمون المضاد للإدراد فيؤدي إلى احتباس بولي. [قد يثبط المورفين المنعكس الإفراغي للمثانة، لذلك فقد يتطلب الأمر قثطرة].

3. **الاستعمالات العلاجية:**

a. **في التسكين:** على الرغم من الأبحاث المكثفة، فإن بضع أدوية أخرى قد تم تطويرها وبنفس الفعالية التسكينية للمورفين. الأفيونات تحرض على النوم، فعندما يوجد الألم في الظروف السريرية ويكون النوم ضرورياً، فقد تستعمل الأفيونات لدعم الخصائص المنومة للبنزوديازيبينات، مثل تيمازيبام. [لاحظ: إن الأدوية المركنة-المنومة ليست مسكنة عادة، وقد ينقص تأثيرها المركن في حضور الألم].

b. **معالجة الإسهال:** ينقص المورفين حركية الأمعاء ويزيد توتر العضلات الدائرية الملساء [لاحظ أن هذا قد يسبب إمساكاً].

c. **تخفيف السعال:** المورفين يثبط منعكس السعال. ولكن يستخدم لهذه الغاية بشكل واسع الكودين والديكستروميثورفان. يمتلك الكودين فعلاً مضاد للسعال أقوى من فعل المورفين.

d. **معالجة وذمة الرئة الحادة:** يفيد المورفين بالطريق الوريدي بشكل كبير في تخفيف الزلة التنفسية الناجمة عن الوذمة الرئوية المرافقة لقصور البطين الأيسر، وذلك ربما بسبب تأثيره الموسع الوعائي.

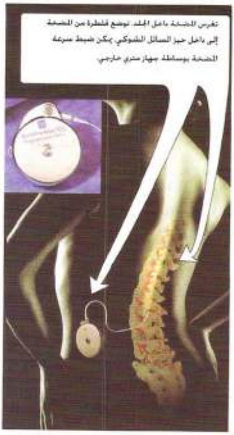
4. **الحرائك الدوائية**

a. **الإعطاء:** إن امتصاص المورفين من السبيل المعدي المعوي بطيء وغير ثابت، أما الكودين فهو جيد الامتصاص عند إعطائه فموياً. يخضع المورفين لاستقلاب هام بالمرور الأولي في الكبد؛ ولذلك فإن للحقن العضلي أو الوريدي أو تحت الجلد استجابة أكثر موثوقية. وعندما يستعمل المورفين عن طريق الفم فإنه غالباً ما يعطى على شكل مستحضر ذي إطلاق مديد ليعطي تراكيز بلازمية أكثر ثباتاً. [في حالات الألم المزمن المصاحب للأورام فإنه من الشائع في الممارسة استعمال أقراص فموية مديدة الإطلاق أو مضخات يتحكم بها المريض فتسمح

له بالسيطرة على الألم، الشكل 14-5.] يتم تناول الأفيونات لغايات غير طبية باستنشاق المساحيق أو دخان الأفيون الخام المحترق الذي يسبب بدءاً سريعاً لتأثير الدواء.

b. **التوزع**: يدخل المورفين بسرعة إلى جميع أنسجة الجسم بما فيها أجنة الأمهات الحوامل، لذلك يجب عدم استعمالها للتسكين خلال المخاض. يبدي الرضع المولودون من أمهات مدمنات اعتماداً فيزيائياً على الأفيونات بالإضافة إلى أعراض السحب إذا لم يتم إعطاؤهم الأفيونات. يعبر جزء صغير فقط من المورفين الحائل الدموي الدماغي، وهو أقل الأفيونات الشائعة ذوباناً بالدسم. أما الأفيونات الأكثر ذوباناً بالدسم كالفينتانيل Fentanyl و Methadone والهيروين فتنفذ بسهولة إلى الدماغ.

c. **المصير**: يقترن المورفين في الكبد مع حمض الغلوكوروني. يعد المورفين-6-غلوكورونيد مسكناً قوياً جداً، بينما المركب المقترن بالموضع 3 أقل فعالية بكثير. تطرح المركبات المقترنة في البول بشكل أساسي، وتظهر كميات قليلة من الصفراء. تتراوح مدة فعل المورفين 4-6 ساعات عند إعطائه جهازياً للأشخاص غير المدمنين، ولكن مدة الفعل أطول بشكل واضح إذا حقن فوق الجافية بسبب الذوبانية المنخفضة في الدسم مما يمنع من عود التوزع إلى خارج الحيز فوق الجافية. [لاحظ: قد يؤثر عمر المريض على الاستجابة نحو المورفين، فالمرضى المسنين هم أكثر حساسية للتأثير المسكن للدواء ربما بسبب نقص استقلابه لديهم أو بسبب عوامل أخرى كنقص كتلة الجسم أو نقص وظيفة الكلية، ولذلك يجب أن يعطوا جرعات منخفضة. كما يجب عدم إعطاء المورفين للولدان لأن لديهم سعة اقتران منخفضة].



تغرس المضخة داخل الجلد. توضع قثطرة من المضخة إلى داخل حيز السائل الشوكي. يمكن ضبط سرعة المضخة بوساطة جهاز متري خارجي.

الشكل 5.14
مضخة المورفين مزروعة.

5. **التأثيرات الضائرة**: التسمم الحاد بالأفيون يسبب تثبيطاً شديداً للتنفس وقد تحدث الوفاة. يسبب الدواء توقف التبادل التنفسي عند المصابين بانتفاخ الرئة أو القلب الرئوي. [إذا استعمل عند مثل هؤلاء الأشخاص فيجب مراقبة التنفس بحذر]. تتضمن التأثيرات الأخرى الإقياء وشعوراً من عدم الارتياح وتأثيرات خافضة للضغط محرَّضة بالأرج (الشكل 14-6). إن ارتفاع الضغط داخل القحف ولا سيما في أذيات الرأس قد يكون خطيراً. يزيد المورفين من الإقفار الدماغي والشوكي. وقد يسبب عند مرضى الضخامة الموثية السليمة احتباساً بولياً حاداً. قد يعاني المصابون بقصور كظري أو وذمة مخاطية من التأثيرات المديدة والزائدة للأفيونات. يجب أن يستعمل المورفين بحذر عند المصابين بالربو أو القصور الكبدي.

6. **التحمل والاعتماد الفيزيائي**: يسبب الاستعمال المتكرر للمورفين تحملاً للتثبيط التنفسي وتأثيراته المسكنة والمشمقة والمركنة، ولكن التحمل لا يحدث في التأثير المقبض للحدقة والتأثير المسبب للإمساك. يحدث الاعتماد الفيزيائي والنفسي بسهولة على المورفين وبعض مقلداته الأخرى (راجع الشكل 14-3). يسبب السحب سلسلة من الاستجابات الذاتية والحركية والنفسية التي تضعف الشخص وتسبب أعراضاً خطيرة-وغالباً غير قابلة للتحمل. ولكن من النادر جداً أن تكون هذه التأثيرات عميقة حتى تسبب الموت. [عادة ما تتم إزالة سمية الهيروين والمورفين

عنـد الأشـخاص المعتمديـن عليهما بالإعطـاء الفمـوي للميثـادون Methadone أو buprenorphine (انظر لاحقاً) أو clonidine].

7. **التأثيرات (التداخلات) الدوائية:** تتعزز تأثيرات المورفين المثبطة بالفينوثيازينات، ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (الشكل 14-7). تعزز الجرعات المنخفضة من Amphetamine على نحو غير واضح التسكين كما يفعل هيدروكسيزين ذلك.

B. الميبيريدين Meperidine

هو أفيون تركيبي ليس له علاقة بنيوية بالمورفين، ويستعمل من أجل الألم الحاد.

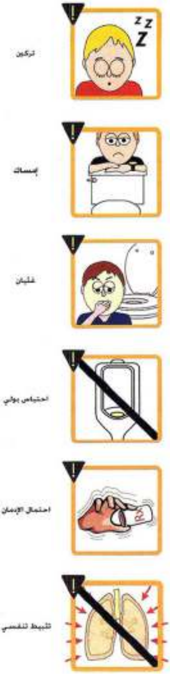
1. **آلية الفعل:** يرتبط الميبيريدين بمستقبلات الأفيونية ولا سيما مستقبلات ميو μ، ولكنه يرتبط أيضاً بمستقبلات كابا κ.

2. **الأفعال:** يسـبب الميبريدين تثبيطاً تنفسـياً مماثلاً لفعل المورفين، ولكنه لا يملك تأثيـراً قلبيـاً وعائياً هامـاً عند إعطائه فموياً. يسـبب إعطـاؤه الوريدي نقصاً في المقاومـة الوعائية المحيطية وزيادة في جريان الدم المحيطي، وقد يسـبب زيادة في سـرعة القلب. وكمـا يفعل المورفين، يوسـع الميبيريدين الأوعيـة الدماغية، ويزيد ضغط السـائل الدماغي الشـوكي، ويقبض العضلات الملساء (بشكل أقل من تأثير المورفين). لا يسـبب الميبريدين حدقة دبوسـية بل يسبب توسعاً حدقياً بسبب فعله الشبيه بالأتروبين.

3. **الاسـتعمالات العلاجية:** يقدم الميبيريدين التسـكين لأي نوع من الألم الشـديد. وخلافاً للمورفين فإنه غير مفيد سريرياً في معالجة الإسهال أو السعال. ويسبب زيادة في الاحتباس البولي أقل مما يسببه المورفين. كما أنه أقل تأثيراً من المورفين على العضلات الملساء، وهو الأفيون المستعمل بشكل شائع في التوليد (راجع ما سيأتي).

4. **الحرائك الدوائية:** يمتص الميبيريدين بشـكل جيد من السـبيل الهضمي، ويفيد عندمـا يتطلـب الأمر مسـكناً قوياً يعطى عبر الفـم، ولكنه غالباً مـا يعطى حقناً عضلياً. له مدة فعل من 2-4 سـاعات، وهي أقصر من مدة فعل المورفين (الشـكل 14-8). يتعـرض الميبيريدين في الكبد لتفاعل نزع الميثيل-N فيشـكل نورميبيريدين ويطـرح في البـول. [لاحظ: بسـبب قصـر مدة فعـل الميبيريدين واختلاف سـبيل استقلابه فإنه يفضل على المورفين في التسكين أثناء المخاض.]

5. **التأثيرات الضائرة:** يمكن للجرعات الكبيرة أو المتكررة من الميبيريدين أن تسبب قلقاً ورعاشـاً ونفضات عضلية، ونادراً اختلاجات، بسـبب تراكم مسـتقلب سـام: نورميبيريديـن. وخلافاً لبقية الأفيونات، عند إعطائه بجرعات كبيرة فإنه يوسـع الحدقة ويسـبب منعكسات مفرطة النشـاط. قد يحدث هبوط ضغط دموي شديد عند إعطاء الدواء بعد العمليات الجراحية. وبسـبب أفعاله المضادة للموسـكارين فقـد يعاني المرضى من جفاف في الفم وتغيم في الرؤية. يتحسـن الاكتئاب بدرجة كبيرة عندما يسـتعمل الدواء مع مضادات الذهان الرئيسية. إن إعطاءه للمرضى الذين يتناولون مثبطات MAO قد يحرض حدوث ارتكاسـات شديدة كالاختلاجات وفرط الحرارة. يمكن أن يسـبب الميبيريدين الاعتماد، ويعد بديلاً عن المورفين أو الهيروين عند الأشـخاص المعتمدين على الأفيونات. يحدث تحمل تصالبي جزئي مع الأفيونات الأخرى.



الشكل 6.14
التأثيرات الضائرة الشائعة عند الأشخاص المعالجين بالأفيونات

C. ميثادون Methadone

هو أفيون تركيبي فعال عن طريق الفم، تعادل فاعليته تقريباً فاعلية المورفين، ولكنه أقل تحريضاً للشمق، وله مدة فعل أطول نوعاً ما.

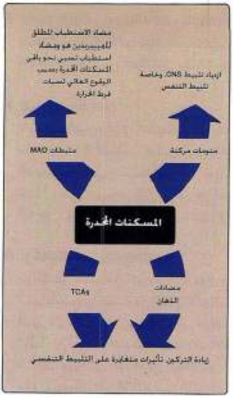
1. **آلية الفعل**: تتواسط أفعاله مستقبلات ميو μ.

2. **الأفعال**: أفعاله المسكنة تكافئ أفعال المورفين (الشكل 14-3). وخلافاً للمورفين الذي يمتص بشكل جزئي من السبيل الهضمي عند إعطائه عبر الفم فإن الميثادون جيد الامتصاص عبر الفم. يمتلك الميثادون أفعالاً مقبضة للحدقة ومثبطة للتنفس لها أعمار نصفية تبلغ 24 ساعة. يسبب الميثادون مثل المورفين ارتفاعاً في الضغط الصفراوي، ويسبب أيضاً الإمساك.

3. **الاستعمالات العلاجية**: يستعمل الميثادون للتسكين، وفي السحب المضبوط عند المرضى المعتمدين على المورفين والهيروين، حيث يحل الميثادون المعطى فموياً بديلاً عن حقن الأفيونات، ثم يفطم المريض بعد ذلك ببطء من الميثادون. يسبب الميثادون متلازمة سحب أخف، ولكنها مديدة أكثر (أيام إلى أسابيع) من باقي الأفيونات.

4. **الحرائك الدوائية**: يمتص الميثادون بسهولة بعد الإعطاء الفموي، ويتراكم في الأنسجة حيث يبقى فيها مرتبطاً بالبروتين، ويتحرر منه بشكل بطيء. يخضع الدواء لتحول حيوي في الكبد، ويطرح في البول على شكل مستقبلات عاطلة.

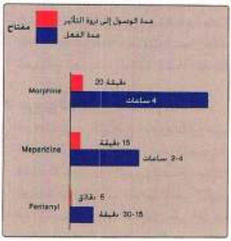
5. **التأثيرات الضائرة**: يمكن للميثادون أن يسبب اعتماداً فيزيائياً شبيهاً بالمورفين.


مضاد الاستطباب المطلق للميبيريدين هو ومضاد استطباب نسبي نحو باقي المسكنات المخدرة بسبب الوقوع العالي لنسبات فرط الحرارة
ازدياد تثبيط CNS، وخاصة تثبيط التنفس
مثبطات MAO
منومات مركنة
المسكنات المخدرة
TCAs
مضادات الذهان
زيادة التركين، تأثيرات متضافرة على التثبيط التنفسي

الشكل 7.14
الأدوية التي تتداخل مع المسكنات المخدرة.
CNS = الجملة العصبية المركزية
MOA = أكسيداز أحادي الأمين

D. فينتانيل Fentanyl

الفينتانيل ذو علاقة بنيوية مع الميبيريدين، وله فاعلية تسكينية أقوى بـ 100 ضعف من المورفين، ويستعمل في التخدير. له ألفة عالية للدسم، وبدء فعله سريع ومدة فعله قصيرة (15-30 دقيقة). يحقن وريدياً عادة، أو فوق الجافية أو تحت العنكبوت. يستعمل الفينتانيل فوق الجافية من أجل التسكين بعد العمليات وأثناء المخاض. تتوافر مستحضرات للإعطاء الفموي عبر المخاطيات ورقعات عبر الأدمة أيضاً. يستعمل المستحضر عبر المخاطيات لمعالجة المصابين بالسرطان مع الألم الشديد الذين لديهم تحمل للأفيونات. يجب أن تستعمل الرقعات عبر الجلد بحذر لأنها قد تسبب الموت الذي قد ينتج عن نقص التهوية. [لاحظ: الرقعة عبر الجلد تشكل مستودعاً للدواء في الجلد، ولذلك يتأخر بدء الفعل حتى 12 ساعة، ولكنه يدوم طويلاً]. يستعمل الفينتانيل غالباً خلال الجراحة القلبية بسبب تأثيراته المهملة على قلوصية العضلة القلبية. عند استعمال الفينتانيل في التخدير فإنه غالباً ما تحدث صلابة عضلية وخاصة في البطن وجدار الصدر. يستقلب الفينتانيل إلى مستقلبات عاطلة بجملة السيتوكروم P4503A4 ولذلك فإن الأدوية التي تثبط هذا النظير الإنزيمي قد تقوي تأثير الفينتانيل. يطرح معظم الدواء ومستقلباته في البول. تتشابه التأثيرات الضائرة للفينتانيل مع تأثيرات المقلدات الأخرى للمستقبل ميو μ. وبسبب فرط التهوية المهدد للحياة، يمنع استعمال رقعات الفينتانيل في التدبير الجراحي للألم الحاد وبعد العمليات أو في الألم الذي يمكن تخفيفه بمسكنات أخرى. وخلافاً للميبريدين يسبب الفينتانيل تقبضاً حدقياً.



الشكل 8.14
زمن الوصول إلى ذروة التأثير ومدة الفعل للعديد من الأفيونات المعطاة وريدياً.

E. Sufentanil و Alfentanil و Remifentanil

هذه الأدوية الثلاثة لها صلة بالفينتانيل، وتختلف بفاعليتها ومصيرها الاستقلابي، Sufentanil أقوى من الفينتانيل بينما الدواءان الآخران أقل فاعلية و أقصر فعلاً.

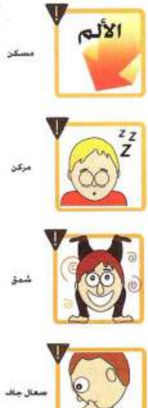
F. هيروين Heroin

لا يوجد الهيروين في الطبيعة، وإنما ينتج بنزع أستلة المورفين الذي يؤدي لزيادة فاعليته ثلاثة أضعاف، كما يزداد ذوبانه في الدسم مما يسمح له بعبور الحاجز الدموي الدماغي بسرعة أكبر من المورفين فيسبب شمقاً أكثر درجة عندما يؤخذ حقناً. يتحول الهيروين إلى مورفين في الجسم، ولكن تأثيراته تدوم تقريباً نصف مدة المورفين. ليس له استعمال طبي مقبول في الولايات المتحدة.

G. أوكسيكودون Oxycodone

هو مشتق نصف من المورفين، إنه فعال عبر الفم، وأحياناً يحضر مع الأسبرين أو أسيتوأمينوفين. يستعمل لعلاج الألم المتوسط إلى الشديد، ويشترك مع المورفين في كثير من خصائصه. يستقلب إلى مركبات ذات فعالية تسكينية أقل، وتطرح عبر الكلية. إن معاقرة المستحضرات ذات الإطلاق المديد (ابتلاع الأقراص المسحوقة) قد أدت كثيراً إلى حالات من الوفاة. من الضروري أن لا تعطى الجرعات العالية من هذه المستحضرات إلا للمرضى الذين لديهم تحمل للأفيونات.

IV. المقلدات المعتدلة



الشكل 9.14
بعض أفعال الكودين.

A. الكودين Codeine

ينجم الفعل المسكن للكودين عن تحوله إلى مورفين، أما الفعل المضاد للسعال فهو من الكودين نفسه. إنه مسكن أقل فاعلية من المورفين ولكن فعاليته الفموية أعلى. يبدي الكودين فعالية مضادة للسعال بجرعات لا تسبب التسكين. وبالجرعات المعطاة بشكل شائع فإن الدواء أقل احتمالاً لأن يسبب المعاقرة abuse من المورفين، ومن النادر أن يسبب اعتماداً. كما يسبب شمقاً أقل من المورفين، ويستعمل غالباً بالمشاركة مع الأسبرين أو الأسيتامينوفين. [لاحظ: في معظم المستحضرات المضادة للسعال التي تباع بدون وصفة طبية فقد استعيض عن الكودين بديكستروميثورفان Dextromethorphan– وهو مثبط سعال صنعي ليس له فعل مسكن واحتمال معاقرته أقل نسبياً في الجرعات المعتادة المضادة للسعال]. يبين الشكل 14.9 بعض أفعال الكودين.

B. بروبوكسيفين Propoxyphene

هو مشتق من الميثادون، وهو مصاوغ ميمن dextro isomer، يستعمل كمسكن لتخفيف الألم الخفيف إلى المعتدل. أما المصاوغ الأيسر levo isomer فليس مسكناً وإنما هو مضاد للسعال. يعد البروبوكسيفين مسكناً أضعف من الكودين، مما يتطلب مضاعفة الجرعة لإنجاز تأثير مكافئ لتأثير الكودين. يستعمل البروبوكسيفين غالباً بالمشاركة مع الأسيتامينوفين للحصول على فعل مسكن أكبر مما يقدمه كل دواء على حدة. يمتص البروبوكسيفين بشكل جيد من طريق الفم، ويصل تركيزه البلازمي الذروة خلال ساعة واحدة، ويستقلب في الكبد. قد يسبب البروبوكسيفين الغثيان، القمه، والإمساك. كما قد تسبب جرعاته السمية تثبيطاً تنفسياً واختلاجات وإهلاسات وتخليطاً. عند أخذ جرعات سمية منه قد تنشأ مشكلة خطيرة عند بعض الأشخاص تتجلى بسمية قلبية ووذمة رئة. [لاحظ: عند استعماله مع الكحول أو المركنات

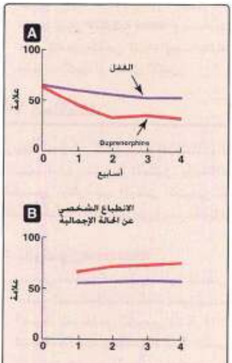
يحدث تثبيط شديد للجملة العصبية المركزية ووفاة بالتثبيط التنفسي، كما قد تحدث سمية قلبية. يمكن معاكسة التثبيط التنفسي والتركين بالنالوكسون، أما السمية القلبية فلا يمكن معاكستها].

V. المقلدات الجزئية والمعاكسات ـ المقلدة المختلطة

يصطلح على الأدوية التي تنبه مستقبلاً واحداً وتحصر الآخر بالمعاكسات-المقلدة المختلطة. تعتمد تأثيرات هذه الأدوية على التعرض السابق للأفيونات. عند الأشخاص الذين لم يتعرضوا حديثاً للأفيونات، تبدي هذه المعاكسات-المقلدة المختلطة فعالية مقلدة، وتستعمل لتخفيف الألم. ولكن عند مريض معتمد على الأفيون، تبدي هذه الأدوية بشكل أساسي تأثيرات محصرة — أي تسبب أعراض السحب.

A. بنتازوسين Pentazocine

يعمل كمقلد لمستقبلات كابا κ، ومعاكس خفيف لمستقبلات ميو μ ودلتا δ. يعزز البنتازوسين التسكين بتفعيله المستقبلات في الحبل الشوكي، ويستعمل لتفريج الألم المعتدل. قد يعطى إما فموياً أو خلالياً. يسبب البنتازوسين شمقاً أقل بالمقارنة مع المورفين. يسبب الدواء بجرعات أعلى تثبيطاً تنفسياً وينقص فعالية السبيل الهضمي. أما الجرعات العالية فتسبب انخفاضاً في ضغط الدم وقد تسبب الإهلاسات والكوابيس عدم الارتياح وتسرع القلب، كما قد تسبب الدوخة والتي حدثت من استعمال الدواء. في الخناق يزيد البنتازوسين الضغط الأبهري الوسطي والضغط الشرياني الرئوي فيزيد ذلك من عمل القلب. ينقص الدواء جريان الدم الكلوي. وعلى الرغم من خاصيته المعاكسة، فإنه لا يعاكس فعل المورفين المثبط للتنفس، ولكنه قد يساعد على حدوث متلازمة السحب عند معاقري المورفين. يتطور التحمل والاعتماد بالاستعمال المتكرر.



الشكل 10.14

علامات اشتهاء الأفيونات والحالة الإجمالية عند المرضى المدمنين على الأفيون بناء على المعالجة بالبوبرينورفين أو العُفل.

B. بوبرينورفين Buprenorphine

يصنف البوبرينورفين كمقلد جزئي يعمل على مستقبلات ميو μ. ويؤثر مثل المورفين عند المرضى الذين لم يسبق لهم أن تناولوه، ولكنه يساعد على حدوث السحب عند مستعملي المورفين. يستعمل بشكل رئيسي لنزع سمية الأفيونات لكونه يسبب أعراض سحب أقصر مدة وأقل شدة بالمقارنة مع الميثادون (الشكل 10-14). يسبب القليل من التركين والتثبيط التنفسي وهبوط الضغط حتى بجرعاته العالية. وخلافاً للميثادون المتوافر فقط في العيادات التخصصية، فإنه يسمح بإعطاء بوبرينورفين في العيادات العادية من أجل النزع السمية أو الصيانة. يعطى بوبرينورفين تحت اللسان أو خلالياً، ومدة فعله أطول بسبب ارتباطه الوثيق بالمستقبل ميو. يوصف الدواء كأقراص لمعالجة الاعتماد على الأفيونات. أما الشكل المحقون فيستطب لمعالجة لتخفيف الألم المتوسط إلى الشديد. يستقلب الدواء في الكبد ويطرح في الصفراء والبول. تتضمن تأثيراته الضائرة تثبيطاً تنفسياً ليس من السهل معاكسته بالنالوكسون، وانخفاض ضغط الدم (ونادراً زيادته)، وغثياناً ودوخة.

C. نالبيوفين وبيوتورفانول Nalbuphine and Butorphanol

يلعب هذان الدواءان، دوراً محدوداً في معالجة الألم المزمن، كما هي حال البنتازوسين، وهما غير متوافران للاستعمال الفموي. إن نزعتهما لإحداث تأثير محاكٍ للذهان أقل من البنتازوسين. لا يؤثر النالبيوفين على القلب ولا يرفع ضغط الدم، على عكس

البنتازوسين والبيوتورفانول Butorphonol. تتفع هذه الأدوية الثلاثة في كونها تسبب تأثيراً سقفيا Ceiling Effect من أجل التثبيط التنفسي.

VI. المسكنات الأخرى

A. ترامادول Tramadol

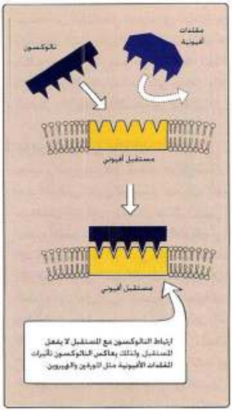
هو مسكن مركزي يرتبط بالمستقبل الأفيوني µ. كما أنه يثبط بشكل ضعيف إعادة قبط النورإبينفرين والسيروتونين. يستعمل للتدبير العلاجي للألم المعتدل إلى المعتدل الشديد. تثبيطه للتنفس أقل من المورفين. يعاكس النالوكسون جزئياً التسكين الناجم عن الترامادول أو عن مستقبله الفعال. يخضع الدواء لاستقلاب واسع، وله مستقلب واحد فعال. ينتج عن استعماله المتزامن مع الكاربامازيبين زيادة استقلابه بتحريض جملة P450 2D6. [لاحظ: الكينيدين يثبط نظير الإنزيم هذا، فيزيد مستويات الترامادول إذا أخذ بالتزامن معه]. قد تحدث تفاعلات تأقانية. كما قد تحدث الاختلاجات ولا سيما عند المرضى الذين يتناولون مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية SSRIs أو مضادات الاكتئاب الثلاثية الحلقات، أو عند إعطاء جرعات مفرطة من الدواء. يجب اجتناب الترامادول عند المرضى الذين يتناولون مثبطات أكسيداز أحادي الأمين.

VII. المعاكسات

ترتبط المعاكسات الأفيونية مع المستقبلات الأفيونية بألفة عالية، ولكنها تفشل في تفعيل الاستجابة التي يقوم بها المستقبل. وإعطاؤها لا يسبب تأثيرات عميقة عند الأشخاص الطبيعيين. ولكن عند المرضى المعتمدين على الأفيونات، فإن هذه المعاكسات تعكس تأثير المقلدات (مثل الهيروين) بسرعة وتؤهب لحدوث أعراض سحب الأفيونات.

A. نالوكسون Naloxone

يستعمل لمعاكسة السبات والخمود التنفسي للجرعة المفرطة من الأفيون. يزيح بسرعة جميع المستقبلات المرتبطة بالجزيئات الأفيونية، لذلك يعد قادراً على معاكسة الجرعة المفرطة من الهيروين (شكل 14-11). خلال ثلاثين ثانية من الحقن الوريدي للنالوكسون يقوم بمعاكسة التثبيط التنفسي والسبات المميزين للجرعات المفرطة من الهيروين، فيسترد المريض حيويته ويصبح يقظاً. للنالوكسون عمر نصفي من 60 إلى 100 دقيقة. [لاحظ: أنه بسبب مدة فعله القصيرة نسبياً فإن المريض قد يعود مجدداً إلى التثبيط التنفسي]. النالوكسون هو معاكس تنافسي للمستقبلات الأفيونية ميو وكابا ودلتا، وتكون الألفة نحو مستقبلات ميو µ أعلى بعشرة أضعاف مما هي نحو كابا. وهذا قد يشرح سهولة معاكسة النالوكسون للتثبيط التنفسي، بينما تكون معاكسته أصغرية للتسكين والتي تنتج عن التنبيه المقلد لمستقبلات كابا في الحبل الشوكي. لا يسبب النالوكسون تأثيرات فارماكولوجية عند الأشخاص الطبيعيين، ولكنه قد يؤهب لأعراض سحب عند معاقري الأفيونات. الشكل 14-12 يلخص بعض علامات وأعراض متلازمة السحب.


مقلدات أفيونية
نالوكسون
مستقبل أفيوني
مستقبل أفيوني
ارتباط النالوكسون مع المستقبل لا يفعل المستقبل، وبذلك يعاكس النالوكسون تأثيرات المقلدات الأفيونية مثل المورفين والهيروين

الشكل 11.14
مناقسة النالوكسون للمقلدات الأفيونية.

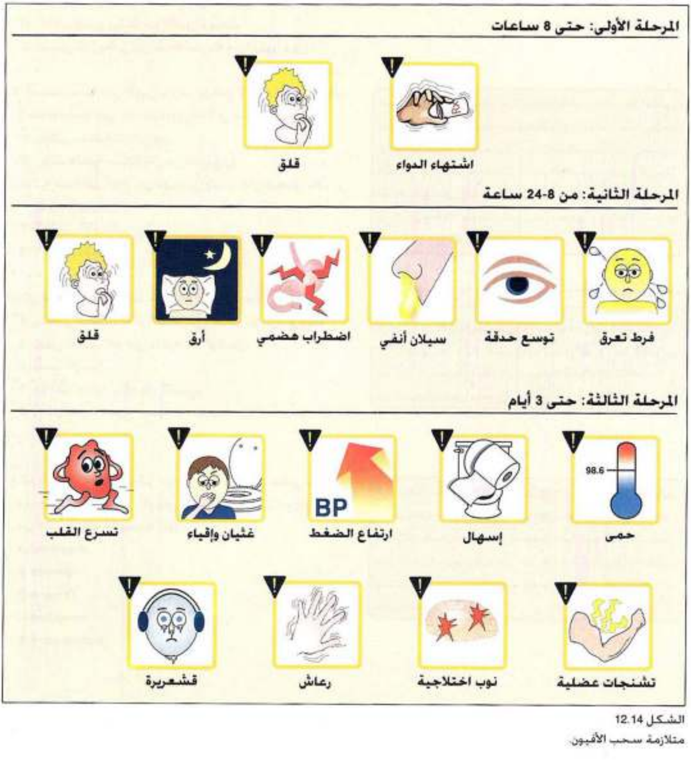
B. نالتريكسون Naltrexone

يمتلك أفعالا شبيهة بالنالوكسون، وله مدة فعل أطول من النالوكسون. وإن جرعة وحيدة من النالوكسون تحصر تأثير حقن الهيرون لغاية 48 ساعة. تتم مشاركة

النالتريكسون بالكلونيدين–وأحياناً مع البيوبرينورفين–من أجل النزع السريع لسمية الأفيونات. قد يكون مفيداً في معالجة الكحولية المزمنة بآلية غير معروفة، ولكن يفضل عليه استعمال البنزوديازيبينات والكلونيدين. وأخيراً فإن للنالتريكسون سمية كبدية.

C. نالميفين Nalmefene

هو معاكس أفيوني يعطى خلالياً وله أفعال مشابهة لأفعال النالوكسون والنالتريكسون. يمكن إعطاؤه وريدياً أو عضلياً أو تحت الجلد. عمره النصفي من 8-10 ساعات وهو أطول بشكل واضح من عمر النالوكسون وكثير من المقلدات الأفيونية.


المرحلة الأولى: حتى 8 ساعات
اشتهاء الدواء
قلق
المرحلة الثانية: من 8-24 ساعة
فرط تعرق
توسع حدقة
سيلان أنفي
اضطراب هضمي
أرق
قلق
المرحلة الثالثة: حتى 3 أيام
98.6
حمى
إسهال
BP
ارتفاع الضغط
غثيان وإقياء
تسرع القلب
تشنجات عضلية
نوب اختلاجية
رعاش
قشعريرة

الشكل 12.14
متلازمة سحب الأفيون

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.14. أحضر شاب إلى غرفة الإسعاف وهو غير واعٍ، ولديه تقبض حدقة وتثبيط تنفسي. لاحظت علامات الإبر على ساقيه. أعطيته النالتريكسون، فأصبح يقظاً. كان النالتريكسون فعالاً لأن:

A. المريض كان يعاني من جرعة مفرطة من البنزوديازيبين.
B. النالتريكسون يعاكس الأفيونات على موضع المستقبل.
C. النالتريكسون ينبه الجملة العصبية المركزية.
D. النالتريكسون يرتبط مع الأفيون ويعطله.
E. المريض كان يعاني من جرعة مفرطة من الميبيريدين.

الجواب = B. الاستطباب هو أن المريض يعاني من جرعة أفيونية مثل الهيروين. النالتريكسون يعاكس الأفيون بإزاحته عن مستقبله. ويفضل على النالوكسون لأن النالتريكسون ذو مدة فعل أطول وبالتالي يؤثر طالما وجد الأفيون في الجسم. أما الميبيريدين فيسبب توسعاً في الحدقة.

2.14. أدخلت مدمنة على الهيروين إلى برنامج لإعادة التأهيل يتطلب إعطاءها الميثادون. يعد الميثادون فعالاً في هذه الحالة لأنه:

A. يعاكس مستقبلات المورفين.
B. يمتلك فاعلية مسكنة أقل من الهيروين.
C. له مدة فعل أطول من الهيروين ولذلك فإن سحبه أخف من الدواء الهيروين
D. لا يسبب الإمساك.
E. لا يسبب الإدمان.

الجواب = C. يستعمل الميثادون في برامج إعادة التأهيل كبديل عن الهيروين. يمتلك فعالية مشابهة كمشمّق ومسكن. وهو فعال فموياً. ويمكن ضبطه بسهولة. والأهم من ذلك مدة فعله الطويلة. كما أن السحب الذي تخضع له المريضة عندما تفطم من الدواء يكون أخف من الهيروين. الميثادون هو أفيون تركيبي وهو فعال فموياً ويعمل على مستقبلات ميو μ وتعادل فعاليته المسكنة المورفين وتشبه الهيروين. كما أنه يسبب الإمساك وقد يسبب الإدمان.

3.14. أي من العبارات التالية حول المورفين صحيحة؟

A. يستعمل لتخفيف الألم الناجم عن إصابة الرأس الوخيمة.
B. يمكن تخفيف أعراض سحبه بالنالوكسون.
C. يسبب الإسهال.
D. هو أكثر فعالية بالإعطاء الفموي.
E. يدخل بسرعة جميع أنسجة الجسم بما فيها الجنين عند المرأة الحامل.

الجواب = E. يسبب المورفين ارتفاع ضغط السائل الدماغي الشوكي نتيجة توسع الأوعية الدماغية. ويمنع استعماله في أذية الرأس الشديدة. النالوكسون هو معاكس أفيوني يؤهب لأعراض السحب عند الأشخاص المدمنين على المورفين. يعطى المورفين حقناً لأنه لا يعول على امتصاصه من السبيل الهضمي. ويسبب إمساكاً.

4.14. تم تدبير الألم الذي يعاني منه مريض بسرطان عظمي بواسطة مضخة مورفين. إلا أن المريض أصبح لديه تحمل للمورفين. فأي من التالي يمكنه أن يخفف ألمه؟

A. Meperidine.
B. Codeine.
C. Fentanyl.
D. Methadone.
E. Buprenorphine.

الجواب = C. يستعمل الفينتانيل في التخدير وهو يسبب التسكين ويحقن عادة فوق الجافية وتفيد فعاليته المسكنة عند مرضى السرطان. يتوافر على شكل رقعات عبر الجلد ومستحضرات عبر المخاطية الفموية. يبدي كلاً من الميبيريدين والكودين تحملاً متصالباً ولذلك لن يكونا فعالين. البيوبرينورفين يشبه الميثادون ويستعمل في نزع السمية الأفيونية وقد يؤهب للسحب.

15

الصرع
Epilepsy

I. نظرة عامة

يصيب الصـرع تقريباً 3% مـن الأفراد عند بلوغهم سـن الثمانـين. إن حوالي 10% من الناس سيصابون باختلاج واحد على الأقل في حياتهـم. عالمياً، الصرع هو الاضطراب العصبي الثالث الأكثر شيوعاً بعد الإصابات الوعائية الدماغية وداء ألزهايمر. إن الصـرع ليس مرضاً مفرداً وإنما هـو عائلة من الاضطرابـات والمتلازمات الاختلاجية المختلفة التي تنشأ عبر آليات متعددة تشترك بحدوث انفراغات مفاجئة ومفرطة ومتزامنة في العصبونات الدماغية. وقد ينتج عن هذا النشاط الكهربائي الشاذ عدد من الحدثيات تتضمن فقدان الوعي والحركات الشاذة والسلوك الغريب أو اللانموذجي أو الإدراك المشوه، وهذه الحدثيات محدودة المدة ولكنها تنكس إذا لم تعالج. إن مكان منشأ الانفراغ العصبوني يحدد الأعـراض الناجمة عنـه. فمثـلاً، إذا كان العصبون المحرك متأثراً فقد يعاني حركات شـاذة أو تشـنجاً معمماً. أما إذا نشأت الاختلاجات من القشر الجداري أو القذالي فقد تتضمن النوب إهلاسات بصرية، سمعية، أو شمية. إن العـلاج الدوائـي أو بتنبيط المبهم هو أكثر أنماط معالجـة الصرع فعالية على نطاق واسع. تمكن السيطرة على الاختلاجات بشكل تام عند حوالي 70-80% عند المرضى بـدواء واحـد. ويقـدر أن 10-15% من المرضى سيحتاجون أكثر مـن دواء واحد، وقد لا يتمكن 10% من المرضى من السيطرة التامة على الاختلاجات.

الأدوية المضادة للصرع

- Barbiturates
- Benzodiazepines
- *Carbamazepine*
- *Divalproex*
- *Ethosuximide*
- *Felbamate*
- *Gabapentin*
- *Lamotrigine*
- *Levetiracetam*
- *Oxcarbazepine*
- *Phenytoin*
- *Pregabalin*
- *Primidone*
- *Tiagabine*
- *Topiramate*
- *Zonisamide*

الشكل 1.15
يلخص الأدوية المستعملة لمعالجة الصرع

II. الاختلاجات مجهولة السبب والعرضية

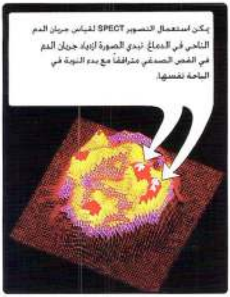
في معظم الحالات لا يكون للصرع سـبب قابل للتحديد. يمكن للمناطق البؤرية الشـاذة وظيفيـاً أن تُحـرض وتتفعل مـن جراء تغيرات في العديـد من العوامـل البيئية كغازات الدم، pH، الشـوارد، مسـتوى غلوكوز الدم، قلة النوم، تناول الكحول، والشـدة. تنجم الانفراغات العصبونية في الصرع عن إشـعال firing مجموعة صغيرة من العصبونات في باحة ما من الدماغ تدعى البؤرة الأولية. هذه البؤرة الأولية قد تبدو طبيعية تشـريحيا، ولكـن التقدم التقني أثبت إمكانية كشـف شـذوذات، وفي بعـض المرضى يمكن تحديد تلك الأماكن بتقنيات التصوير العصبي كالتصوير بالرنين المغناطيسـي (MRI) والمسـح بالتصوير الطبقي بالإصـدار البوزيتروني (PET) والتصوير الطبقي المترابط بالإصدار المفرد للفوتون (SPECT) (الشكل 15-2). يصنف الصرع كمجهول السبب idiopathic، أو كمرضـي symptomatic إذا كان ثانويـاً لحالة معروفة، كما توجد عدة متلازمات صرعية نوعية تتضمن أعراضاً أخرى غير الاختلاجات.

A. الصرع مجهول السبب Idiopathic epilepsy

عند لا يثبت سبب تشريحي نوعي للاختلاج، كالرضح trauma أو التشنؤ، عندها يشخص لدى المريض صرع مجهول السبب (أولي). قد ينجم الاختلاج عن شذوذ موروث في الجملة العصبية المركزية (CNS). يعالج المرضى بشكل مزمن بالأدوية المضادة للصرع أو بتنبيه العصب المبهم. معظم حالات الصرع هي مجهولة السبب.

B. الصرع الثانوي Symptomatic epilepsy

قد تحرض الاختلاجات بعدد من الأسباب، كاستعمال الادوية غير المشروع، الأورام، أذيات الرأس، هبوط سكر الدم، الخمج السحائي، أو السحب السريع للكحول عند الكحولي. إذا حدثت نوبتا اختلاج أو أكثر فقد يشخص لدى المريض صرع عرضي (ثانوي). يتضمن التدبير المناسب معالجة مزمنة بمضادات الاختلاج أو تنبيه العصب المبهم أو الجراحة، أو مزيجاً من ذلك. في بعض الحالات، عند وجود اختلاج وحيد ويعرف سببه ويصحح فلا داعي للمعالجة. مثلاً، عندما ينجم الاختلاج عن هبوط ضغط عابر أو ارتكاس دوائي فإنه لا يحتاج إلى معالجة وقائية مزمنة. وفي حالات أخرى يمكن إعطاء مضادات الصرع إلى أن يتم تصحيح السبب الأولي للاختلاجات.


يمكن استعمال التصوير SPECT لقياس جريان الدم الناحي في الدماغ. تبدي الصورة ازدياد جريان الدم في الفص الصدغي مترافقاً مع بدء النوبة في الباحة نفسها.

الشكل 2.15
منطقة دماغية عند شخص مصاب بالصرع تبدي ازدياد جريان الدم أثناء النوبة

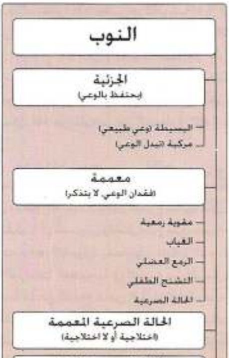
III. تصنيف الاختلاجات

من الضروري تصنيف الاختلاجات بشكل صحيح من أجل تحديد المعالجة الملائمة، حيث تصنف بناء على موضع نشوئها، سببياتها، الترابط الكهربائي الفيزيولوجي، والتظاهرات السريرية. حدد التحالف العالمي ضد الصرع مجموعة من المصطلحات لتوصيف الاختلاجات اعتبرت كطريقة معيارية لتوثيق الاختلاجات والمتلازمات الصرعية (الشكل 15-3). صنفت الاختلاجات إلى مجموعتين واسعتين: الجزئية (البؤرية)، والمعممة. يمكن تشخيص الاختلاج كجزئي أو كصرع أولي معمم بناء على البدء.

A. الجزئية Partial

تطال الاختلاجات الجزئية جزءاً من الدماغ فقط، وبشكل نموذجي جزءاً من فص واحد في نصف كرة مخية واحد. تعتمد أعراض كل نوبة على موضع الانفراغ العصبوني ومدى انتشار الفعالية الكهربية إلى العصبونات الأخرى في الدماغ. عادة لا يتأثر الوعي. قد تترقى النوب الجزئية فتصبح توترية رمعية معممة.

1. **النوب الجزئية البسيطة:** تنجم هذه النوب عن الفعالية الكهربائية الشاذة التي تبديها مجموعة من العصبونات مفرطة النشاط، وتكون هذه الفعالية محدودة ببؤرة مفردة في الدماغ. لا ينتشر الانفراغ ولا يفقد المريض وعيه. يبدي المرضى غالبا نشاطا شاذاً في طرف مفرد أو في مجموعة عضلية والتي تسيطر عليها الناحية الدماغية التي تعاني من الاضطراب. قد يبدي المريض أيضاً تشوهاً حسياً Distortions، قد تنتشر الفعالية إلى مجال أوسع. وقد تحدث النوب الجزئية البسيطة في أي مرحلة عمرية.
2. **النوب الجزئية المركبة:** تتضمن هذه النوب إهلاسات حسية مركبة، تشوهات عقلية وفقدان الوعي. قد تتضمن الاضطرابات الحركية حركات مضغ، إسهال و/ أو تبول. وكذلك يتأثر الوعي. قد تنتشر النوب الجزئية البسيطة فتصبح معقدة ومن ثم تنتشر لتشكل نوبة معممة ثانوية. إن النوب الجزئية قد تحدث في أي عمر.


النوب
الجزئية
(يحتفظ بالوعي)
البسيطة (وعي طبيعي)
مركبة (تبدل الوعي)
معممة
(فقدان الوعي لا يتذكر)
مقوية رمعية
الغياب
الرمع العضلي
التشنج الطفلي
الحالة الصرعية
الحالة الصرعية المعممة
(اختلاجية أو لا اختلاجية)
الحالة الصرعية الجزئية
(فقدان الوعي لا يتذكر)

الشكل 3.15
تصنيف الصرع.

B. المعممة Generalized

قد تبدأ هذه النوب بشكل موضعي مسببة انفراغات كهربائية شاذة عبر نصفي الكرتين المخيتين. قد تكون النوب المعممة اختلاجية أو غير اختلاجية، ويصاب المريض عادة بفقد فوري للوعي.

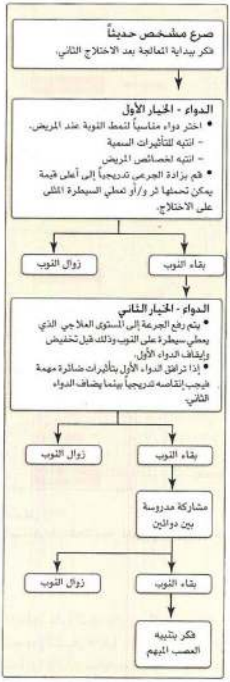
1. **المقوية الرمعية:** ينتج عن النوب فقدان الوعي، يليه طور مقو (تقلصات مستمرة) ثم طور رمعي (تقلص وارتخاء سريعين). يلي النوبة مدة من التخليط والإنهاك الناتج عن نفاذ مخازن الغلوكوز والطاقة.
2. **الغياب:** تتضمن هذه النوب فقدان وعي وجيز ومفاجئ ومحدد لذاته. يحدث البدء عند المرضى في عمر 3-5 سنوات ويدوم حتى البلوغ وقد يستمر بعده. يحدق المريض وتطرف عيناه بسرعة تستمر 3-5 ثوان. وبتخطيط الدماغ الكهربائي، يتميز هذه النمط بموجات انفراغ كهربائية شوكية (ثلاثة في الثانية).
3. **الرمعية العضلية:** تتألف من نوب قصيرة من التقلصات العضلية التي يمكن أن تكرر لعدة دقائق. تحدث عموماً بعد الاستيقاظ وقد تتضمن رعشات قصيرة في الأطراف. تحدث النوب الرمعية العضلية في أي عمر ولكنها تبدأ عادة حول سن البلوغ أو بعده بقليل.
4. **النوب الحموية:** قد تحدث لدى الأطفال الصغار بوجود مرض مترافق مع حمى عالية. وقد تحدث عند الأشقاء. وتتألف من اختلاجات مقوية رمعية معممة قصيرة المدة، ولا تؤدي بالضرورة إلى تشخيص الصرع.
5. **الحالة الصرعية:** وفيه تتكرر نوبتان أو أكثر بدون استعادة الوعي التام بينهما. قد تكون جزئية أو أولية معممة، اختلاجية أو غير اختلاجية. إنها حالة مهددة للحياة تتطلب معالجة إسعافية.

C. آلية فعل الأدوية المضادة للصرع

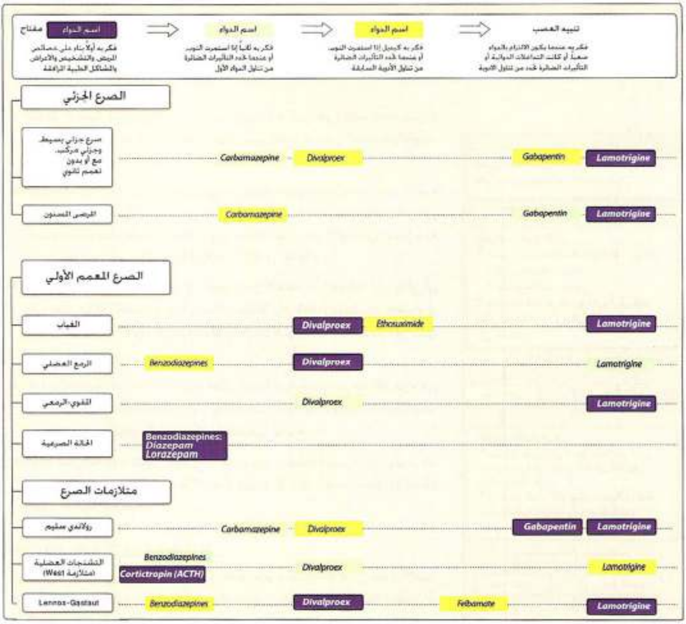
إن الأدوية الفعالة في إنقاص الصرع تؤدي عملها بآليات متنوعة تتضمن حصر الأقنية ذات البوابات الفولتاجية (Na^+ أو Ca^{2+})، تعزيز الدفعات الغابائرجية المثبطة، أو التداخل مع نقل الغلوتامات الاستثاري. يبدو أن لبعض الأدوية عدة وجهات داخل الجملة العصبية المركزية، بينما لا تزال آلية عمل بعض الأدوية الأخرى غير معروفة. الأدوية المضادة للصرع تثبط النوب ولكنها لا 'تشفي' الصرع أو 'تقي' من حدوثه.

IV. اختيار الدواء

يعتمد اختيار العلاج الدوائي على تصنيف النوب ومتغيرات تتعلق بالمريض (مثلاً، عمره، وجود أمراض مرافقة، نمط الحياة، وتفضيلات أخرى) وخصائص الدواء (الكلفة، التداخلات مع الأدوية الأخرى). مثلاً، تعالج النوب الجزئية المقوية بشكل مختلف عن النوب الأولية المعممة. قد تتساوى عدة أدوية في فعاليتها، أما الاعتبارات الأساسية في اختيار الدواء فهي سمية الدواء وخصائص المريض. عند المرضى المشخصين حديثاً يكون الاعتماد على دواء وحيد إلى أن تتم السيطرة على الصرع أو تحدث السمية (الشكل 15-4). وبالمقارنة الذين يأخذون معالجة مشتركة، فإن المرضى المعالجين بدواء وحيد يبدون التزاماً أفضل بالعلاج وتأثيرات جانبية أقل. إذا لم تتم


صرع مشخص حديثاً
فكر ببداية المعالجة بعد الاختلاج الثاني.
الدواء - الخيار الأول
• اختر دواء مناسباً لنمط النوبة عند المريض.
- انتبه للتأثيرات السمية
- انتبه لخصائص المريض
• قم بزيادة الجرعى تدريجياً إلى أعلى قيمة يمكن تحملها أو و/أو تعطي السيطرة المثلى على الاختلاج.
بقاء النوب
زوال النوب
الدواء - الخيار الثاني
• يتم رفع الجرعة إلى المستوى العلاجي الذي يعطي سيطرة على النوب وذلك قبل تخفيض وإيقاف الدواء الأول.
• إذا ترافق الدواء الأول بتأثيرات ضائرة مهمة فيجب إنقاصه تدريجياً بينما يضاف الدواء الثاني.
بقاء النوب
زوال النوب
مشاركة مدروسة بين دوائين
بقاء النوب
زوال النوب
فكر بتنبيه العصب المبهم

الشكل 4.15
الاستراتيجيات العلاجية لتدبير الصرع المشخص حديثاً.

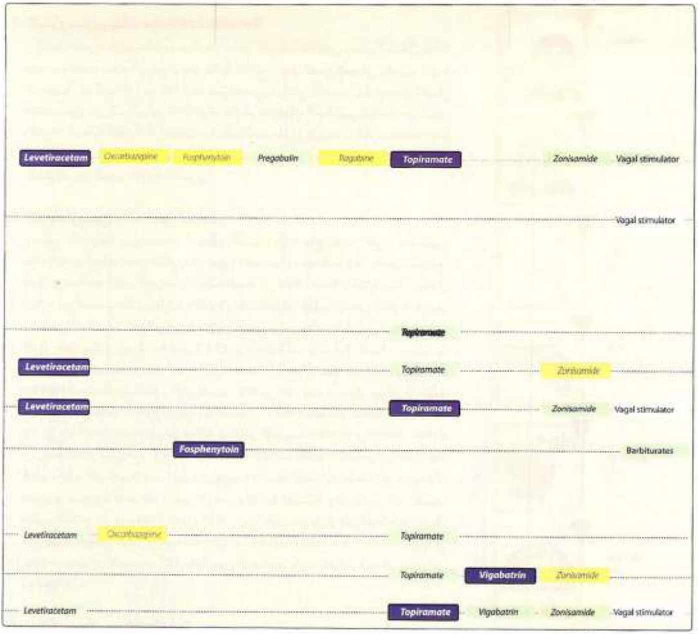

مفتاح
اسم الدواء
فكر به أولاً بناءً على خصائص المريض والتشخيص والأعراض والمشاكل الطبية الرافقة
اسم الدواء
فكر به ثانياً إذا استمرت النوب أو عندما تحد التأثيرات الضائرة من تناول الدواء الأول
اسم الدواء
فكر به كبديل إذا استمرت النوب، أو عندما تحد التأثيرات الضائرة من تناول الأدوية السابقة
تنبيه العصب
فكر به عندما يكون الالتزام بالدواء صعباً أو كانت التداخلات الدوائية أو التأثيرات الضائرة تحد من تناول الأدوية
الصرع الجزئي
صرع جزئي بسيط وجزئي مركب، مع أو بدون تعمم ثانوي
Carbamazepine
Divalproex
Gabapentin
Lamotrigine
المرضى المسنون
Carbamazepine
Gabapentin
Lamotrigine
الصرع المعمم الأولي
الغياب
Divalproex
Ethosuximide
Lamotrigine
الرمع العضلي
Benzodiazepines
Divalproex
Lamotrigine
القوي-الرمعي
Divalproex
Lamotrigine
الحالة الصرعية
Benzodiazepines: Diazepam Lorazepam
متلازمات الصرع
رولاندي سليم
Carbamazepine
Divalproex
Gabapentin
Lamotrigine
التشنجات العضلية (متلازمة West)
Benzodiazepines
Corticotropin (ACTH)
Divalproex
Lamotrigine
Lennox-Gastaut
Benzodiazepines
Divalproex
Felbamate
Lamotrigine

الشكل 5.15
الاستطبابات العلاجية للعوامل المضادة للاختلاجات الأولية.

السيطرة على النوب بالدواء الأول فتستطب المعالجة بدواء وحيد آخر أو بتنبيه العصب المبهم (الشكل 15-5). ولنجاح المعالجة فإن من الضروري الإلمام بمضادات الصرع المتوفرة وآليات عملها وحرائكها الدوائية واحتمال حدوث التداخلات الدوائية الدوائية وتأثيراتها الضائرة.

٧. مضادات الصرع الرئيسية

خلال 15 سنة الماضية طرحت أدوية جديدة مضادة للصرع، وبعضها ذو مزايا مفيدة من حيث الحرائك الفارماكولوجية والتحمل والتداخلات الدوائية الدوائية الأقل إذا



الشكل 5.15 (تتمة)

الاستطبابات العلاجية للعوامل المضادة للاختلاجات الأولية.

ما قورنت مع أدوية الصرع السابقة. هذه الأدوية الجديدة والتي تتضمن gabapentine، lamotrigine، topiramate، levetiracetam، oxcarbazepine، zonisamide وتدعى أدوية الجيل الثاني - بالمقارنة مع الأدوية الأقدم كـ phenobarbital، phenytoin، carbamazepine، ethosuximide، divalproex، و valproic acid. إلا أن الدراسات السريرية لم تبد أن أدوية الجيل الثاني أفضل من الأدوية الأقدم بشكل مهم من حيث النجاعة، وفي بعض الحالات من حيث التأثيرات الضائرة. ولهذا السبب اختار المؤلفون أن يقدموا الأدوية المضادة للصرع بالترتيب الأبجدي بدلاً من محاولة ترتيبها حسب النجاعة. يظهر الشكل التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً لمضادات الصرع. ويذكر أنه قد لوحظت زيادة في خطر حدوث السلوك والأفكار الانتحارية مع كثير من هذه الأدوية.

A. البنزوديازيبينات Benzodiazepines

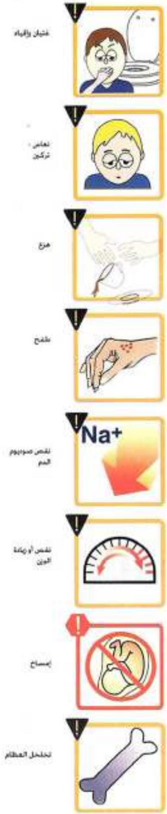
ترتبط البنزوديازيبينات بمستقبلات غابا المثبِّطة فتنقص معدل الإشعال firing rate. يستخدم ديازيبام ولورازيبام غالباً كعلاج إضافي للرمع العضلي والنوب المقوية الرمعية. لورازيبام (ص 108) له عمر نصفي حرائكي أقصر ولكنه يبقى في الدماغ لفترة أطول من الديازيبام. الديازيبام متوافر للإعطاء المستقيمي للوقاية من النوب المقوية-الرمعية المطولة أو إيقافها. وقد تستعمل بنزوديازيبينات أخرى لمعالجة عدة أنواع من الصرع، ولكن يجب أن لا تستعمل قبل أن تجرب المعالجة الأحادية أو المشتركة بين معظم الأدوية الأخرى.

B. كاربامازيبين Carbamazepine

يخفض الكاربامازيبين انتشار الدفعات الشاذة في الدماغ بحصر قنوات الصوديوم مثبطاً توليد كمونات العمل المتكررة في البؤرة الصرعية ومانعاً انتشارها. الكاربامازيبين فعال في معالجة النوب الجزئية والنوب المقوية-الرمعية المعممة الثانوية. كما يستعمل لعلاج ألم العصب مثلث التوائم والاضطرابات ثنائية القطب. يمتص الكاربامازيبين ببطء وبشكل غير منتظم بعد تناوله الفموي وقد يختلف ذلك من شكل تجاري لآخر مما يؤدي إلى تنوع كبير للتراكيز المصلية للدواء. لهذا الدواء استقلابه الخاص، وله مستقلب فعال. وهو ركيزة لـ CYP3A4، مع استقلاب طفيف بـ CYP1A2 و CYC2C8. يشكل مستقلب الإيبوكسيد 25% من الجرعة وهو فعال ويمكن أن يثبِّط بالأدوية التي تثبط UDPغلوكورونيل ترانسفيراز (UGT) فتحدث السمية (الشكل 15-7). إن الكاربامازيبين محرض لعائلة النظائر الإنزيمية CYP1A2 و CYP2C و CYP3A وإنزيم UDT والتي قد تزيد تصفية الأدوية التي تستقلبها وتنقص من نجاعتها. كذلك فإنه أقل تحملاً عند المسنين كبقية الأدوية المضادة للاختلاج. قد يحدث نقص في صوديوم الدم عند بعض المرضى وخاصة المسنين وقد يشير إلى الحاجة لتغيير العلاج. إن مستقلب الدواء 11,10 -إيبوكسيد قد يؤدي إلى اعتلالات دموية. قد يحدث طفح مميز في مرحلة باكرة من المعالجة ولكنها قد لا تتطلب تغييراً في العلاج. يجب أن لا يوصف الكاربامازيبين للمصابين بنوب الغياب لأنه قد يؤدي إلى زيادة النوب.

C. دايفالبرويكس Divalproex

دايفالبرويكس الصوديوم هو مزيج من فالبروات الصوديوم وحمض الفالبرويك، ويتم إرجاعه إلى فالبروات عند وصوله إلى السبيل الهضمي. تم تطويره لتحسين التحمل الهضمي لحمض الفالبرويك. كافة الأشكال الملحية متكافئة من حيث النجاعة (فالبروات الصوديوم وحمض الفالبرويك). المستحضرات التجارية متوافرة بعدة أملاح وجرعات وأشكال ذات الإطلاق المديد، ولذلك فإن حدوث خطأ دوائي هو احتمال عال، ومن الضروري الإلمام بجميع المستحضرات. تتضمن آلية الفعل المفترضة حصر قناة الصوديوم وحصر غابا ترانس أميناز والتأثير على قنوات الكالسيوم ذات النمط T. هذه الآليات المتعددة تمنح الدواء طيفاً واسعاً من الفعالية ضد الاختلاجات. إنه فعال في معالجة الصرع الجزئي والمعمم الأولي. يثبط الفالبروات استقلابَ كلاً من الجمل CYP2C9 و UGT وإيبوكسيد هيدرولاز. كما أنه يرتبط بالألبومين (أكثر من 90 منه) مما قد يسبب تداخلات مع أدوية أخرى ذات ارتباط قوي بالبروتين. قد تسبب السمية الكبدية النادرة ارتفاعاً في مستويات الإنزيمات الكبدية في البلازما والتي يجب أن تراقب بشكل دوري. إن القدرة على إحداث الطفرات تحظى باهتمام بالغ، ولذلك يجب وضع جميع النساء في سن



الشكل 6.15
بعض التأثيرات الضائرة للكاربامازيبين الأوكسكاربازين

الإنجاب على علاجات أخرى وتقديم المشورة لهن حول احتمال حدوث تشوهات ولادية بما فيها تشوهات الأنبوب العصبي.

D. إيثوساكسيمايد Ethosuximide

ينقص انتشار الفعالية الكهربية الشاذة في الدماغ—على الأرجح من خلال تثبيطه لقنوات الكالسيوم من النمط T. إنه فعال فقط في معالجة نوب الغياب المعممة الأولية (الشكل 15-5)، إلا أن استعماله محدود بسبب هذا الطيف الضيق جداً.

E. فيلبامات Felbamate

له فعل مضاد للاختلاج واسع الطيف. افترضت له عدة آليات تأثير: 1) حصار قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج، 2) منافسة موضع ربط المقلد المساعد للغلايسين على مستقبل N-ميثيل-D-أسبارتات (NMDA) غلوتامات، 3) حصر قنوات الكالسيوم و 4) تقوية أفعال غابا. إنه دواء مثبِّط للأدوية التي تستقلب من قبل CYP2C19 والأكسدة بيتا، ويحرض الأدوية التي تستقلب من قبل CYP3A4. يحتفظ بالفيلبامات للصرع المعند (وخاصة متلازمة Lennox-Gastaut) بسبب خطر حدوث فقر الدم اللامصنع (حوالي 1:4000) والقصور الكبدي.

F. غابابينتين Gabapentin

هو مشابه لغابا، ولكنه لا يعمل على مستقبلات غابا، ولا يعزز أفعاله، كما لا ينقلب إلى غابا؛ وآلية عمله الدقيقة غير معروفة. تمت المصادقة على استعماله كعلاج مساعد في النوب الجزئية وفي معالجة الألم العصبي بعد الحلئي. يبدي الدواء حرائك غير خطية بسبب قبطه من قبل جملة نقل قابلة للإشباع من المعي. لا يرتبط الدواء ببروتينات البلازما، ويطرح عبر الكليتين بدون تبدل. من الضروري إنقاص الجرعة في الأمراض الكلوية. وهو جيد التحمل عند المسنين المصابين بنوب جزئية بسبب تأثيراته الضائرة الخفيفة نسبياً، وهو خيار جيد بسبب انعدام أو ندرة التداخلات الدوائية الحرائكية.

G. لاموتريجبين Lamotrigine

يحصر قنوات الصوديوم بالإضافة لقنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج العالي. يعد اللاموتريجبين فعالاً في مجموعة واسعة من نويات الاختلاج تتضمن النوب الجزئية والنوب المعممة ونوب الغياب النموذجية ومتلازمة Lennox Gastaut. تم المصادقة على استعماله في الاضطراب ثنائي القطب أيضاً. يستقلب الدواء بشكل أساسي إلى N-2 - غلوكورونيد عبر سبيل UGT. عمره النصفي 24-35 ساعة، وينقص بالأدوية المحرضة للإنزيمات (كالكاربامازيبين والفينيتوئين)، ويزداد بأكثر 50% من بإضافة الفالبروات. يجب إنقاص الجرعة عند إضافة الفالبروات إلى العلاج إلا إذا أضيف الأخير بجرعات صغيرة لدعم التركيز المصلي للاموتريجين. يمكن للإعطاء المتدرج السريع للاموتريجين (جرعات متزايدة الكمية) أن تسبب طفحاً وقد يتطور عند بعض المرضى إلى ارتكاس خطير مهدد للحياة. لقد أبدى الدواء تحملاً جيداً عند المسنين الذين لديهم نوب جزئية وذلك بسبب التأثيرات الضائرة الصغيرة عندما تزاد جرعته ببطء.

CYP1A2	*Carbamazepine*
CYP2C8	*Carbamazepine*
CYP2C9	*Carbamazepine* *Divalproex* *Phenobarbital* *Phenytoin*
CYP2C19	*Divalproex* *Felbamate* *Phenobarbital* *Phenytoin* *Zonisamide*
CYP3A4	*Carbamazepine* *Ethosuximide* *Tiagabine* *Zonisamide*
UDP-glucuronsyltransferases	*Divalproex* *Lamotrigine* *Lorazepam*

الشكل 7.15
استقلاب الأدوية المضادة للصرع.

H. ليفيتيراسيتام Levetiracetam

تمت المصادقة على ليفيتيراسيتام كعلاج مساعد في النوب الجزئية، ونوب الرمع العضلي، والنوب المقوية-الرمعية المعممة الأولية عند البالغين والأطفال. آليته المضادة للاختلاج غير معروفة بدقة. يبدي الدواء ألفة عالية نحو بروتين الحويصل المشبكي (SV2A)، إذ يترافق ذلك عند الفئران بفعل قوي مضاد للاختلاج. يمتص الدواء على نحو جيد بالطريق الفموي، ويطرح في البول حيث يبقى 66% منه بدون تبدل. لا يتداخل الدواء مع جمل الاستقلاب CYP أو UGT. تتضمن تأثيراته الجانبية الأكثر شيوعاً الدوخة واضطرابات النوم والصداع والضعف.

I. أوكسكاربازيبين Oxcarbazepine

هو طليعة دوائية يتم إرجاعها بسرعة إلى مستقلب 10-أحادي هيدروكسي والمسؤول عن فعاليته المضادة بالصرع. هذا المستقلب يحصر قنوات الصوديوم فيمنع انتشار الانفراغات الشاذة. كما أن تعديل قنوات الكالسيوم هو فرضية أخرى لعمله. تمت المصادقة على استعمال هذا الدواء عند البالغين والأطفال المصابين بنوب جزئية البدء. إن هذا الدواء أقل تفعيلاً لـ CYP3A4 و UGT من الكاربامازيبين. التأثيرات الضائرة مشابهة لتلك التي تسببها مضادات الصرع الأخرى من حيث الغثيان والإقياء والصداع والاضطرابات البصرية.

J. فينوباربيتال Phenobarbital

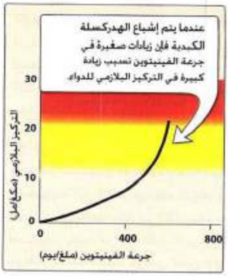
تم تركيبه في سنة 1902 وأدخل السوق في 1912من قبل Bayer. آلية عمله الرئيسية هي تعزيز التأثير المثبط للعصبونات التي يتواسطها غابا (ص 111). استعماله الرئيسي في الصرع هو معالجة الحالة الصرعية. ويؤدي تداخله مع إنزيمات السيتوكروم كمحرض إلى تأثيرات ضائرة تتضمن التركين وإضعاف الإدراك وخطر حدوث تخلخل العظام. ولذلك يجب أن يستعمل هذا الدواء في المعالجة المزمنة فقط عندما يتبين أن المريض معند على الكثير من الأدوية الأخرى وكانت فوائد العلاج تفوق الأخطار المتعددة.

K. فينيتوين وفوسفينيتوين Phenytoin and Fosphenytoin

يحصر الفينتوين قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولتاجية من خلال الارتباط الانتقائي بالقناة في الحالة العاطلة ويبطئ سرعة عودتها إلى السواء. يمكن للفينيتوين بالتراكيز العالية جداً أن يحصر قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج ويؤثر على تحرير النواقل العصبية أحادية الأمين الأدرينية. إنه فعال في معالجة النوب الجزئية والنوب المقوية-الرمعية المعممة وفي معالجة الحالة الصرعية (الشكل 15-5). يرتبط %90من الدواء بألبومين البلازما. الفينيتوين هو محرض للأدوية التي تستقلب بواسطة عائلتي CYP2C و CYP3A وجملة إنزيم UGT، ويتعرض لاستقلاب إنزيمي قابل للإشباع في التراكيز المصلية المنخفضة؛ ولذلك فإن معرفة حرائك الرتبة صفر ومحددات الجمهرة مهمة من أجل ضبط الجرعة. إن زيادات صغيرة في الجرعة اليومية تؤدي إلى زيادات كبيرة في التركيز البلازمي مما يؤدي إلى سمية دوائية (الشكل 15-8). يحدث تثبيط الجملة العصبية المركزية بشكل خاص في المخيخ والجهاز الدهليزي مسبباً الرأرأة والهزع. المسنون معرضون بشدة لهذا التأثير. كما قد يحدث فرط تصنع في اللثة يجعلها تنمو فوق الأسنان. قد يؤدي الاستعمال طويل

الأمد إلى تطور اعتلالات عصبية محيطية وتخلخل عظام.

Fosphenytoin هـو طليعـة دوائية تتحول في الدم بسـرعة إلى فينيتوين مما يؤدي إلى مسـتويات عاليـة من الفينيتوين خـلال دقائق. يمكن أن يعطـى Fosphenytoin حقناً عضليـاً. أمـا فينيتويـن الصوديوم فيجـب أن لا يعطـى بالطريق العضلـي أبداً لأنه يسـبب أذية نسـيجية وتنخر. Fosphenytoin هو الدواء المختار والمعياري للاسـتعمال الوريدي والعضلي. وبسـبب التشابه الاسمي والشكلي للدواءين فهناك خطر لحدوث خطأ دوائي. الاسـم التجاري لـ Fosphenytoin هو Cerebyx والذي يلتبس بسـهولة مع Celebrex (وهو مثبط للسايكلوأوكسيجيناز-2) ومع Celexa (مضاد الاكتئاب).



الشكل 8.15
التأثير اللاخطي لجرعة الفينيتوين على التركيز البلاسمي للدواء.

L. بريغابالين Pregabalin

يرتبـط هذا الدواء بالموضع α_2-δ (وهو وُحَيدة مسـاعدة في قنوات الكالسـيوم ذات البوابـات المعتمـدة على الفولتاج في الجملة العصبيـة المركزية) مثبطاً تحرير الناقل العصبي الاستثاري. إن الدور الدقيق الذي يلعبه ذلك في المعالجة غير معروف، ولكن للدواء تأثيرات مثبتة على النوب جزئية البدء وألم اعتلال الأعصاب السكري والألم العصـبي بعد الحلئي وألم الليف العضلي. يطـرح أكثر من 90% من البريغابالين عبر الكليـة بدون اسـتقلاب سـايتوكرومي. تم الإبلاغ عن حدوث نعـاس وتغيم في الرؤية وزيادة وزن ووذمة محيطية كتأثيرات جانبية.

M. برايميدون Primidone

له مستقلبان فعالان: فينوباربيتال وفينيل إيثيل مالونامايد، ولهما عمر نصفي أطول من الدواء الأصل. ونظراً لطبيعة التأثيرات الضائرة طويلة الأمد المرافقة للفينوباربيتال فإن هذا الدواء يجب أن يوصف فقط عند مرضى الصرع المعند.

N. تياغابين Tiagabine

يحصر قبط GABA إلى العصبونات قبل المشبكية مما يسمح بتوافر أكبر لـ GABA من أجل ربط المستقبل، فيسبب تعزيز الفعالية المثبطة. إن التياغابين فعال في تقليل عدد النوبات عند مرضى الصرع جزئي البدء. تبلغ نسبة ارتباطه بالألبومين والغليكوبروتين الحمضي α_1 أكثر من 90%، ويتم الاسـتقلاب بشـكل رئيسي من قبل عائلة الإنزيمات CYP3A. تتضمن التأثيرات الضائرة التعب والدوار والانزعاج الهضمي. أشـار ترصد ما بعد التسويق إلى أن نوباً قد حدثت عند مضى لم يكن لديهم صرع عند استعمال الدواء. إن التياغابين غير مرخص لأي استطباب آخر.

O. توبيرامات Topiramate

لهذا الدواء أفعال عديدة يعتقد أنها تساهم في فعاليته واسعة الطيف ضد الاختلاج. يحصـر التوبيرامات قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتاج، وقد تبين أنه يزيد من تواتر فتح قنوات الكلور بارتباطه بمستقبل $GABA_A$. يخفض الدواء تيارات الكالسيوم عالـي الجهد (النمـط L). كما أنه مثبط لإنزيم كاربونيك أنهيـدراز وقد يعمل على مواضع الغلوتامات (NMDA). إن التوبيرامات فعال ومرخص للاسـتعمال في الصرع الجزئي والصرع المعمم الأولي. كما أنه مرخص لمعالجة الشـقيقة. يطرح عبر الكلية بشـكل كبـير ولكن له أيضاً مسـتقلبات عاطلة. إنـه يثبـط CYP2C19 ويتم تحريضه من قبل الفينيتوين والكاربامازيبين. لوحظ أن اللاموتريجين يسـبب زيادة في تركيز

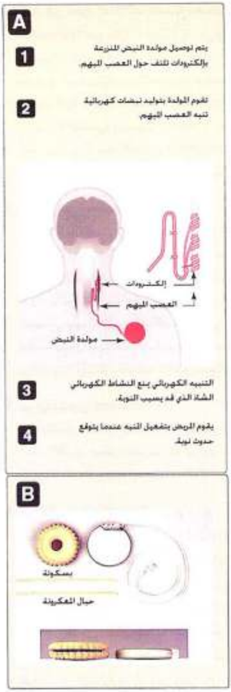
التوبيرامات. يسبب التوبيرامات انخفاض فعالية الإيثينيل إستراديول إذا أعطي معه. تتضمن التأثيرات الضائرة النيمومة somnolence ونقص الوزن والتنميل. كما لوحظ تشكل حصيات كلوية عند الجمهرة التي تتناول هذا الدواء أكثر من غيرها. كما لوحظ حدوث زرق وقلة تعرق وترفع حروري وهذه التأثيرات الأخيرة تتعلق بفعالية الكاربونيك أنهيدراز.

P. زونيساميد Zonisamide

هو مشتق سلفاميدي ذو فعالية واسعة مضادة للصرع. له تأثيرات متعددة على الجمل العصبونية التي تتدخل في توليد النوب، ويشمل ذلك حصر قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولتاجية وتيارات الكالسيوم ذات النمط T. له فعالية كاربونيك أنهيدراز محدودة. يجب مراجعة الارتكاس المتصالب مع السلفوناميدات الأخرى، ويجب مراقبة استعماله عند المرضى الذين لديهم تحسس. تمت المصادقة على استعماله عند مرضى الصرع الجزئي. يستقلب الدواء من قبل النظير الإنزيمي CYP3A4 وقد يتأثر بدرجة أقل بـ CYP3A5 و CYP2C19. بالإضافة إلى التأثيرات الضائرة النموذجية على الجملة العصبية المركزية فقد يسبب الدواء حصيات كلوية. كما لوحظ حدوث نقص تعرق، فيجب أن يراقب حدوث ارتفاع حرارة الجسم ونقص التعرق عند المرضى.

VI. تنبيه العصب المبهم

يتطلب تنبيه العصب المبهم إجراء زرع جراحي لمولد نبضات صغير مع بطارية وسلك رصاص يلتف حول العصب المبهم (الشكل 15-9). تمت المصادقة على هذه الطريقة العلاجية في عام 1997، كما تم ترخيصها أيضاً لمعالجة الاكتئاب. آلية التأثير غير معروفة جيداً، ولكن باعتبار أنها تتدخل بشكل واسع في الدارات العصبونية فهناك العديد من التأثيرات التي يمكن أن تقوم بها في السيطرة على الاختلاج. إن هذه الطريقة فعالة في النوب جزئية البدء، وقد مكنت من تقليل المعالجة الدوائية في بعض الحالات. إنها بديل عند المرضى المعندين على الأدوية المتعددة، وعند الذين يتحسسون من التأثيرات الضائرة الكثيرة لأدوية الصرع، عند أولئك الذين يصعب عليهم الالتزام بمواعيد الجرعات. إن تنبيه العصب المبهم إجراء غازٍ ومكلف.



1 يتم توصيل مولدة النبض المنزرعة بإلكترودات تلتف حول العصب المبهم.

2 تقوم المولدة بتوليد نبضات كهربائية تنبه العصب المبهم

3 التنبيه الكهربائي يمنع النشاط الكهربائي الشاذ الذي قد يسبب النوبة.

4 يقوم المريض بتشغيل المنبه عندما يتوقع حدوث نوبة.

الشكل 9.15
تنبيه العصب المبهم. A. موضع المولدة المنزرعة. B. حجم الجهاز.

VII. الصرع في الحمل

يالنساء المصابات بالصرع يبدين غالباً اهتماماً كبيراً بموضوع الحمل وتأثيرات الأدوية على الطفل. التخطيط هو أهم خطوة. جميع النساء يجب أن يوضعن على جرعات عالية من حمض الفوليك قبل الحمل. يجب تجنب Divalproex والباربيتورات. ويجب تحويل النساء إلى أدوية أخرى قبل حدوث الحمل إن أمكن. وعندما تتحقق السيطرة على الصرع فيجب تخفيض جرعات الصيانة إن أمكن إلى أخفض جرعة يمكن أن تحافظ على السيطرة. وإذا لم يسيطر على الصرع فيجب ضبط الأدوية وجرعاتها. قد يتبدل تواتر النوبات وشدتها خلال الحمل. يجب أن تراقب حالة المريضة الحامل من قبل طبيب التوليد وطبيب العصبية معاً. جميع النساء المصابات بالصرع يجب أن يسجلن أنفسهن في سجل (أدوية الصرع والحمل).

الشكل 15-10 يلخص أدوية الصرع.

الدواء	آلية العمل	التأثيرات الضائرة وتعليقات
Carbamazepine	حصر قنوات الصوديوم	نقص صوديوم الدم، نعاس، تعب، تغيم الرؤية. يترافق استعمال الدواء بمتلازمة ستيفن جونسون، واعتلالات دموية: نقص العدلات، نقص الكريات البيض، نقص الصفيحات، نقص الكريات الشامل، فاقات دم.
Divalproex	عدة آليات	زيادة وزن، سهولة التكدم، غثيان، سقوط الشعر، انزعاج هضمي، أذية كبدية، حاصة، تركين. لوحظ حدوث قصور كبدي والتهاب بنكرياس وتأثيرات ماسخة. فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Ethosuximide	حصر قنوات الكالسيوم	نعاس، فرط نشاط، غثيان، تركين، انزعاج هضمي، زيادة وزن، نوام، ذأب حمامي، طفح. قد تحدث اعتلالات دموية: يجب قياس تعداد الدم الكامل بشكل دوري. الإيقاف المفاجئ للدواء قد يسبب حدوث نوبات.
Felbamate	عدة آليات	أرق، دوخة، صداع، هزع، زيادة وزن، هياج. فقر دم لا مصنع؛ قصور كبدي. فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Gabapentin	غير معروفة	نعاس خفيف، هزع، زيادة وزن، إسهال. تداخلات دوائية قليلة. إطراح كلوي 100%.
Lamotrigine	عدة آليات	غثيان، نعاس، دوخة، صداع، رؤية مضاعفة، طفح (متلازمة ستيفين-جونسن-مهدد للحياة جداً). فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Levetiracetam	عدة آليات	تركين، دوخة، صداع، فقدان شهية، تعب، أخماج، أعراض نفسية. تداخلات دوائية قليلة. فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Oxcarbazepine	حصر قنوات الصوديوم	غثيان، طفح، نقص صوديوم الدم، صداع، تركين، دوخة، دوار، رؤية مضاعفة.
Fosphenytoin	حصر قنوات الصوديوم	فرط تصنع اللثة، تخليط، كلام متداخل، رؤية مضاعفة، هزع، تركين، دوخة، شعرانية. متلازمة ستيفن جونسن-مهددة للحياة بشدة. الاستعمال المزمن غير منصوح به. العلاج الأساسي للحالة الصرعية.
Pregabalin	عدة آليات	زيادة وزن، نيمومة، دوخة، صداع، رؤية مضاعفة، هزع. إطراح كلوي 100%.
Primidone	مستقبل GABA	تركين، نوام، تغيرات سلوكية، هزع، فرط نشاط، غثيان. الاستعمال المزمن غير منصوح به.
Tiagabine	مستقبل GABA	تركين، زيادة وزن، تعب، صداع، رجفان، دوخة، فقدان شهية. تداخلات دوائية متعددة.
Topiramate	عدة آليات	تنميل، فقدان وزن، عصبية، اكتئاب، فقدان شهية، قلق، رجفان، شكاوى إدراكية، صداع، قلة تعرق. تداخلات دوائية قليلة. فعالية واسعة ضد الاختلاج.
Zonisamide	عدة آليات	غثيان، فقدان شهية، هزع، تخليط، صعوبة التركيز، تركين، نمل، قلة تعرق. فعالية واسعة ضد الاختلاج.

الشكل 10.15

ملخص للأدوية المضادة للصرع.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.15. صبي عمره تسع سنوات، أرسل إلى التقييم العصبي بسبب نوبات من التخليط. خلال السنة السابقة عانى الطفل من نوبات حدثت فيها نظرة فارغة في وجهه وفشل في الاستجابة على الأسئلة. يحتاج الصبي عدة دقائق ليصحو من النوبة. أي مما يلي أفضل وصف لنوب هذا المريض؟

A. نوب جزئية بسيطة.
B. نوب جزئية مركبة.
C. نوب توترية رمعية.
D. نوب الغياب.
E. نوب رمعية عضلية.

الجواب = B. يبدي المريض نوباً جزئية مركبة، يحدث فيها ضعف الوعي ويمكن أن تحدث في أي عمر بشكل نموذجي. تترافق الغملقة مع ضعف الوعي والاستذكار. قد يستجيب المريض للأسئلة بإجابة غير ملائمة أو غير ذكية. تترافق معظم النوب الجزئية المركبة مع حركات تلقائية تتضمن الفم والوجه (لعق الشفاه، مضغ، علك، حركات تذوق وبلع) والأطراف العلوية (تلمُّس، التقاط، نقر، مصافحة) وجهاز التصويت (تكرار كلمات أو عبارات) أو أفعالاً أكثر تعقيداً (مثل المشي ومزج الطعام في الوعاء) وحركات وحشية غير ملحوظة (مثلاً ابتسامة غير متناظرة).

2.15. أي من العلاجات التالية سيكون أكثر ملائمة عند المريض المذكور في السؤال السابق؟

A. Ethosuximide.
B. Carbamazepine.
C. Diazepam.
D. Carbamazepine + Primidone.
E. المراقبة اليقظة.

الجواب = B. لدى المريض الكثير من النوب، وإن خطورة عدم البدء بالمعالجة الدوائية سيكون أكبر من خطر معالجة النوب. ولأنه طفل لديه ضعفاً في الوعي أثناء النوبة، فإنه يكون معرضاً للأذية أثناء النوبة. تعد المعالجة بواحد من الأدوية الأولية هي المفضلة من أجل معظم المرضى. تتضمن ميزات المعالجة بدواء واحد قلة حدوث التأثيرات الضارة وغياب التداخلات بين الأدوية المضادة للصرع، وانخفاض الكلفة ومطاوعة أفضل. الديازيبام والإيثوساكسيميد غير مستطبين في النوب الجزئية المركبة.

3.15. عولج المريض السابق لمدة ستة أشهر بالكاربامازيبين ولكنه بدأ يعاني حديثاً وبشكل مفاجئ من نوب ذات تواتر أكثر. نفكر بإضافة دواء ثان إلى المعالجة. أي من الأدوية التالية هو الأقل احتمالاً لأن يسبب تداخلات حرائكية مع الكاربامازيبين؟

A. Topiramate.
B. Tiagabine.
C. Levetiracetam.
D. Lamotrigine.
E. Zonisamide.

الجواب = C. من بين كل الأدوية المعروفة المصادق عليها كعلاج إضافي مساعد للنوب الجزئية المركبة المعندة، فإن Levetiracetam فقط لا يؤثر على الحرائك الدوائية لمضادات الصرع الأخرى. وكذلك فإن خصائصه الحرائكية لا تتبدل على نحو هام بالأدوية الأخرى. وبما أن المهم هو مراجعة تداخلات الدواء، فإن أياً من الأدوية المذكورة يمكن أن يضاف إلى المعالجة بناء على الخطة وعلى خصائص المريض. قد يكون من الأفضل التفكير بإيقاف الكاربامازيبين لصالح إضافة اللاموتريجين وذلك إذا كان هناك أي احتمال لأن يكون المريض مصاباً بصرع معمم أولي باعتبار أنه لا يوجد تقرير بتخطيط الدماغ الكهربائي في نص السؤال. إن معالجة الصرع معقدة ويعتمد التشخيص على القصة المرضية وقد يتطلب إعادة التقييم عندما يفشل العلاج الدوائي أو عندما تزداد النوبات.

الفصل IV

الأدوية المؤثرة في الجملة القلبية الوعائية

16

قصور القلب
Heart Failure

I. نظرة عامة

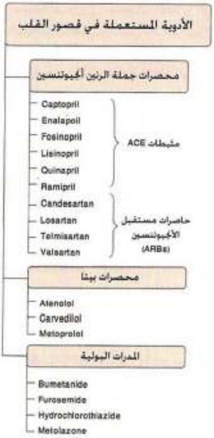
قصـور القلـب Heart Failure (HF) هـو اضطراب معقد ومترقي يكـون القلب فيه غير قادر على ضخ ما يكفي من الدم لتلبية احتياجات الجسم. تتضمن الأعراض الرئيسية الزلة والتعب واحتبـاس السـوائل. ينتج قصور القلب عـن ضعف قدرة القلـب على الامتلاء أو قـذف الـدم على نحو كافٍ. يترافق قصـور القلب غالباً بازدياد شـاذ في حجم الدم والسـوائل الخلاليـة، ومنه المصطلح: قصـور القلب الاحتقانـي Congestive Heart Failure، لأن الأعـراض تتضمن زلة ناتجة عن الاحتقان الرئوي في قصور القلب الأيسـر، ووذمة محيطيـة في قصـور القلـب الأيمن. تشـمل الأسـباب المسـتبطنة لقصور القلـب: الداء القلبي العضلي الشـرياني، احتشـاء عضلة القلب، الداء القلبي بفرط التوتر الشرياني، الـداء القلـبي الصمامي، اعتلال عضلة القلب التوسـعي، والـداء القلبي الاحتقاني. إن سـوء الوظيفة الانقباضية اليسـرى التالي لداء القلب التاجي هو نسـبياً السـبب الأكثر شـيوعاً لقصور القلب حيث يسـاهم في 70٪ من جميع الحالات تقريباً. إن عدد المرضى المشـخصين حديثاً بقصور القلب في ازدياد نظراً لأن عدداً أكبر من المصابين باحتشـاء العضلة القلبية يبقون أحياء في الوقت الحالي.

A. دور الآليات الفيزيولوجية المعاوضة في ترقي قصور القلب

إن التفعيل المزمن للجملة العصبية الودية ومحور الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون يترافق مع تغيير في تركيب النسـيج القلبي يتميز بفقدان الخلايا العضلية، وضخامة وتليف. يصبح الشـكل الهندسـي للقلب أقل إهليلجية وأكثر كروية فيؤثر على قدرته علـى العمل كمضخة بكفـاءة. يؤدي ذلك إلى تفعيل هرموني عصبي إضافي مشـكلاً حلقة معيبة تؤدي إلى الموت إذا لم تعالج.

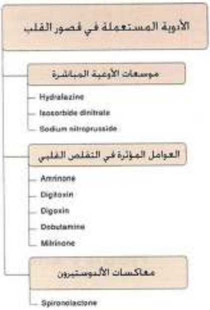
B. أهداف التداخل الفارماكولوجي في قصور القلب

تهدف المعالجة إلى تخفيف الأعراض وإبطاء ترقي الداء، وتحسـين البقيا. ثمة ستة أصنـاف من الأدوية لها فعاليـة علاجية: 1) مثبطات جملة الرينين-أنجيوتنسـين، 2) محضـرات المسـتقبلات الأدرينية بيتـا، 3) المدرات البوليـة، 4) العوامل المؤثرة في التقلص القلبي، 5) موسـعات الأوعية المباشـرة، و 6) معاكسـات الألدوسـتيرون (الشـكل 16-1). واعتمـاداً على شـدة قصور القلب والعوامـل المتعلقة بالمريض، فإنه يعطى واحداً أو أكثر من هذه الأصناف الدوائية. تتضمن التأثيرات النافعة للتداخل


الأدوية المستعملة في قصور القلب
محصرات جملة الرنين أنجيوتنسين
Captopril
Enalapoil
Fosinopril
Lisinopril
Quinapril
Ramipril
مثبطات ACE
Candesartan
Losartan
Telmisartan
Valsartan
حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين (ARBs)
محصرات بيتا
Atenolol
Carvedilol
Metoprolol
المدرات البولية
Bumetanide
Furosemide
Hydrochlorothiazide
Metolazone

الشكل 1.16
ملخص للأدوية المستعملة في قصور القلب. (يتبع في الصفحة التالية)

الفارماكولوجي إنقاص الحمل على عضلة القلب، وإنقاص حجم السائل خارج الخلوي، وتحسين القلوصية القلبية، وإبطاء سرعة التغيير الشكلي للقلب. إن معرفة فيزيولوجية العضلة القلبية أمر أساسي في فهم الاستجابات المعاوضة التي يحرضها القلب القاصر وفهم تأثيرات الأدوية التي تعالج قصور القلب.



الشكل 1.16
ملخص للأدوية المستعملة في قصور القلب.
(تتمة)

II. فيزيولوجية التقلص العضلي

تستجيب العضلة القلبية على نحو شبيه بالعضلات الملساء والهيكلية للتنبيه بزوال استقطاب الغشاء، الذي يتلوه تقاصر البروتينات القلوصة وينتهي بالارتخاء والعودة إلى حالة الراحة. وخلافاً للعضلات الهيكلية التي تبدي تقلصات متدرجة اعتماداً على عدد الخلايا التي تُنبه، فإن الخلايا العضلية القلبية تتصل فيما بينها على شكل مجموعات تستجيب على التنبيهات كوحدة، فتتقلص كلها معاً عندما تُنبه خلية واحدة منها.

A. كمون العمل Action Potential

الخلايا العضلية القلبية قابلة للاستثارة كهربائياً. ولكن خلافاً لخلايا العضلات والأعصاب الأخرى، فإن الخلايا العضلية القلبية تبدي نظماً عفوياً داخلي المنشأ تولده خلايا متخصصة ناظمة للخطى متوضعة في العقدتين الجيبية الأذينية والأذينية البطينية. تمتلك الخلايا القلبية أيضاً كمون عمل طويلاً على غير العادة، ويمكن أن يقسم إلى خمسة أطوار (0-4). يوضح الشكل 16-2 الشوارد الرئيسية المساهمة في استقطاب وزوال استقطاب الخلايا القلبية. تمر هذه الشوارد عبر قنوات في الغشاء الهيولي العضلي وبالتالي تحدث تياراً. تفتح وتغلق هذه القنوات في أزمنة مختلفة خلال كمون العمل، ويستجيب بعضها بشكل أساسي لتبدلات التركيز الشاردي، بينما يكون بعضها الآخر حساساً للأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)، أو للفولتاج.

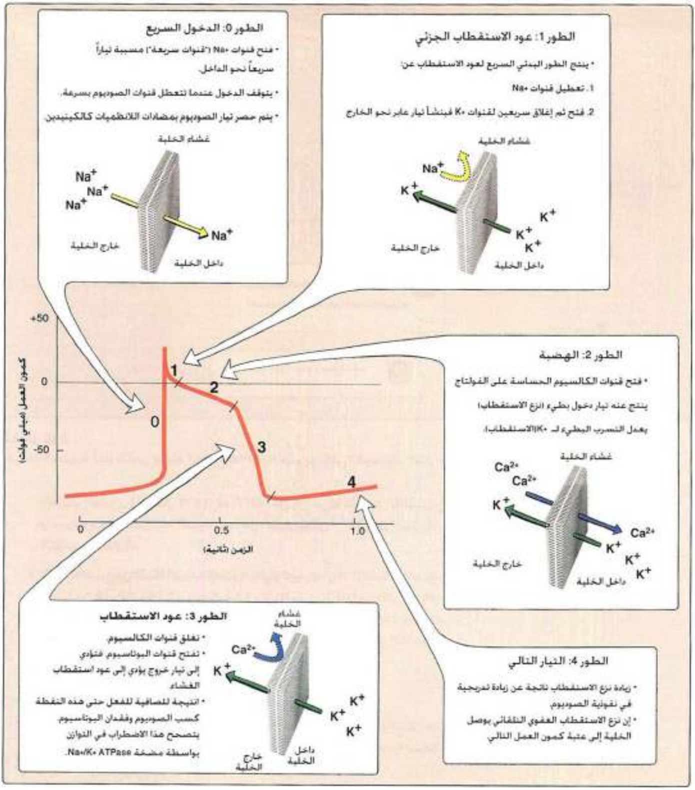
B. تقلص العضلة القلبية

الآليات التقلصية للخلية العضلية القلبية هي بالأساس مماثلة لتلك التي في العضلات المخططة. ترتبط قوة تقلص العضلة القلبية مباشرة بتركيز الكالسيوم الحر (غير المرتبط) في الهيولى، ولذلك فإن العوامل التي تزيد مستويات الكالسيوم (أو تزيد من حساسية الآليات التقلصية للكالسيوم) تؤدي إلى زيادة قوة التقلص (تأثير على التقلص العضلي inotropic effect). (لاحظ: العوامل المؤثرة في التقلص العضلي تزيد من قلوصية القلب بالتأثير المباشر أو غير المباشر على الآليات التي تضبط تركيز الكالسيوم داخل الخلية).

1. **مصادر الكالسيوم الحر داخل الخلية:** هما مصدران: الأول من خارج الخلية، حيث يسبب انفتاح قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولتاج ارتفاعاً فورياً في الكالسيوم الحر في الهيولى. الثاني: هو تحرر الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية والميتوكوندريا، والذي يسبب زيادة إضافية لمستوى الكالسيوم في الهيولى (الشكل 16-3).

2. **نزع الكالسيوم الحر من العصارة الخلوية:** إذا بقيت مستويات الكالسيوم الحر في الهيولى عالية فإن العضلة القلبية ستكون بحالة تقلص مستمر ولن تبدي تقلصاً دورياً. هناك طريقتان لإزالة الكالسيوم:

a. **تبادل صوديوم-كالسيوم:** تتم إزالة الكالسيوم بواسطة تفاعل تبادل صوديوم-كالسيوم الذي يبادل بشوارد الكالسيوم شواردَ الصوديوم بشكل عكوس عبر



الطور 0: الدخول السريع

- فتح قنوات Na+ ("قنوات سريعة") مسببة تياراً سريعاً نحو الداخل.
- يتوقف الدخول عندما تتعطل قنوات الصوديوم بسرعة.
- يتم حصر تيار الصوديوم بمضادات اللانظميات كالكينيدين.

الطور 1: عود الاستقطاب الجزئي

- ينتج الطور البدئي السريع لعود الاستقطاب عن:

1. تعطيل قنوات Na+
2. فتح ثم إغلاق سريعين لقنوات K+ فينشأ تيار عابر نحو الخارج

الطور 2: الهضبة

- فتح قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولتاج ينتج عنه تيار دخول بطيء (نزع الاستقطاب) يعدل التسرب البطيء لـ K+(الاستقطاب).

الطور 3: عود الاستقطاب

- تغلق قنوات الكالسيوم.
- تفتح قنوات البوتاسيوم فتؤدي إلى تيار خروج يؤدي إلى عود استقطاب الغشاء.
- النتيجة الصافية للفعل حتى هذه النقطة كسب الصوديوم وفقدان البوتاسيوم. يتصحح هذا الاضطراب في التوازن بواسطة مضخة Na+/K+ ATPase.

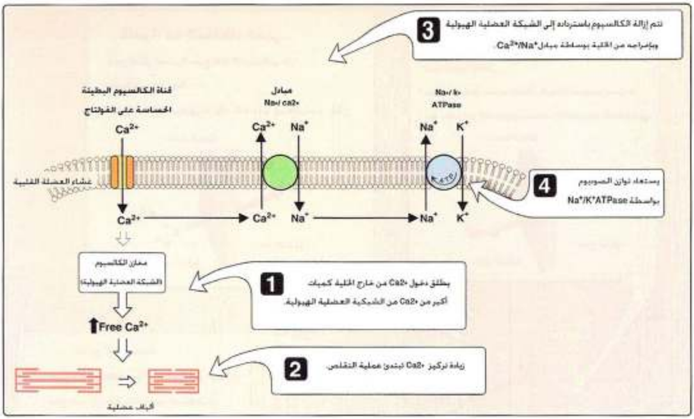
الطور 4: التيار التالي

- زيادة نزع الاستقطاب ناتجة عن زيادة تدريجية في نفوذية الصوديوم.
- إن نزع الاستقطاب العفوي التلقائي يوصل الخلية إلى عتبة كمون العمل التالي

غشاء الخلية
Na+
Na+
Na+
Na+
خارج الخلية
داخل الخلية
غشاء الخلية
Na+
K+
K+
K+
K+
خارج الخلية
داخل الخلية
+50
0
-50
كمون العمل (ميلي فولت)
0
1
2
3
4
0
0.5
1.0
الزمن (ثانية)
غشاء الخلية
Ca2+
Ca2+
K+
Ca2+
K+
K+
K+
خارج الخلية
داخل الخلية
غشاء الخلية
Ca2+
K+
K+
K+
K+
خارج الخلية
داخل الخلية

الشكل 2.16

كمون العمل في ليف بوركنجي. ATPase = أدينوزين ثلاثي الفوسفات آتيباز.


3
تتم إزالة الكالسيوم باسترداده إلى الشبكة العضلية الهيولية
وبإخراجه من الخلية بوساطة مبادل Ca²⁺/Na⁺.
قناة الكالسيوم البطيئة
الحساسة على الفولتاج
مبادل
Na+/ ca2+
Na+/ k+
ATPase
Ca²⁺
Ca²⁺
Na⁺
Na⁺
K⁺
غشاء العضلة القلبية
ATP
4
يستعاد توازن الصوديوم
بواسطة Na⁺/K⁺ATPase
Ca²⁺
Ca²⁺
Na⁺
Na⁺
K⁺
مخازن الكالسيوم
(الشبكة العضلية الهيولية)
1
يطلق دخول +Ca2 من خارج الخلية كميات
أكبر من +Ca2 من الشبكية العضلية الهيولية.
Free Ca²⁺
2
زيادة تركيز +Ca2 تبتدئ عملية التقلص.
ألياف عضلية

الشكل 3.16
الحركات الشاردية أثناء تقلص عضلة القلب. ATPase = أدينوزين ثلاثي الفوسفات آتيباز.

الغشاء الخلوي (الشكل 16-3). هذا التداخل بين حركة شوارد الكالسيوم والصوديوم هاماً، فتبدلات الصوديوم داخل الخلوي يمكن أن تؤثر على مستويات الكالسيوم الخلوية.

b. **قبط الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية والميتوكوندريا:** يعاد التقاط الكالسيوم أيضاً من قبل الشبكية الهيولية العضلية والميتوكوندريا. يتواجد أكثر من 99% من الكالسيوم داخل الخلية في هذه العضيات. وإن تحركاً معتدلاً فيما بين هذه المخازن والكالسيوم الحر يمكن أن يؤدي إلى تبدلات كبيرة في تركيز الكالسيوم الحر في الهيولى.

C. الاستجابات الفيزيولوجية المعاوضة في قصور القلب

يحرض قصور القلب ثلاث آليات معاوضة رئيسية لتحسين نتاج القلب (الشكل 16-4). وبالرغم من الفائدة الأولية لهذه التبدلات فإنها بالمحصلة تسبب تدهوراً إضافياً في الوظيفة القلبية.

1. **ازدياد الفعالية الودية:** تتحسس مستقبلات الضغط انخفاض ضغط الدم فتفعل الجملة العصبية الودية التي تنبه بدورها المستقبلات بيتا الأدرينية في القلب، ينتج عن ذلك ازدياد سرعة القلب وتقلص أكبر في عضلة القلب (الشكل 16-4). إضافة لذلك، يعزز التقبض الوعائي (بتوسط ألفا 1) العود الوريدي ويزيد من الحمل القبلي للقلب. هذه الاستجابات المعاوضة تزيد من عمل القلب، ولذلك يمكن أن تؤدي إلى المزيد من التدهور في الوظيفة القلبية.

2. **تفعيـل جملة رينين ـ أنجيوتنسـين:** إن نقص نتاج القلـب ينقص من الجريان الدموي للكلية فيحرض إطلاق الرينين الذي ينتج عنه ازدياد تشكل الأنجيوتنسين II وإطـلاق الألدوسـتيرون. يـؤدي ذلـك إلى ازديـاد المقاومة الوعائيـة المحيطية واحتبـاس الصوديوم والمـاء، يزداد حجم الدم، ويزداد عـود الدم إلى القلب. إذا لم يكـن القلـب قادرا على ضخ هذا الحجم الإضافي، فـإن الضغط الوريدي يزداد وتحدث وذمة محيطية ورئوية (الشكل 16-4). تزيد هذه الاستجابات المعاوضة من عمل القلب ولذلك يمكنها أن تساهم في المزيد من التدهور في الوظيفة القلبية.

3. **ضخامـة العضلـة القلبيـة:** يزداد حجم القلب وتتوسـع الحجـرات وتصبح أكثر كرويـة. ويـؤدي شـد Stretching عضلـة القلب إلى تقلـص أقوى في القلـب. إلا أن التطـاول المفـرط في الألياف يؤدي إلى تقلصات أضعف، حيث يؤدي هذا التشـكيل الهندسي إلى تلاشي القدرة على قذف الدم. يدعى هذا النمط من الفشل بالفشل الانقباضـي وهو نتيجة لعدم قدرة البطين علـى ضخ الدم بفعالية. وعلى نحو أقل شـيوعا قـد يعاني مرضى القصـور القلبي من خلل وظيفي انبسـاطي، ويعبر هذا المصطلـح على نقص قدرة البطينين على الارتخاء واسـتيعاب الدم نتيجة تبدلات بنيويـة، مثـل الضخامـة Hypertrophy. إن تسـمك جدار البطين ومـن ثم تناقص حجـم البطين ينقص من قدرة العضلة القلبيـة على الارتخاء. وفي هذه الحالة لن يمتلـئ البطين على نحـو كافٍ، ويطلق على عدم كفاية النتاج القلبي قصور القلب الانبسـاطي - الذي يعد ملمحاً شـائعا لقصور القلب عند النسـاء المسنات. يتميز الخلل الوظيفي الانبساطي في شكله الصرف بعلامات وأعراض قصور القلب بوجود وظيفة طبيعية للبطين الأيسـر، ولكن في قصـور القلب عادة ما يحدث الاعتلالان الانقباضي والانبساطي معاً.

D. القصور القلبي اللامعاوض Decompensated HF

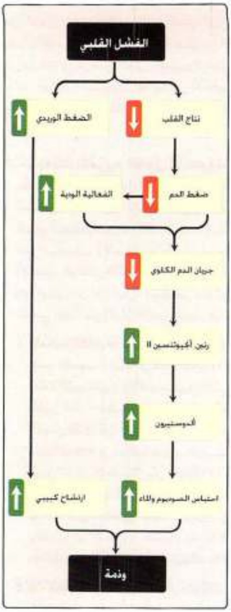
إذا أعادت الآليات المذكورة أعلاه نتاج القلب بدرجة كافية، عندئذ يقال بأن القصور القلبي معاوض. ولكن هذه المعاوضات تزيد عمل القلب وتسـاهم في تدهور إضافي في أدائه. إذا فشلت الآليات التلاؤمية في المحافظة على النتاج القلبي فنحن عندئذ أمام قصور قلبي لامعاوض.

E. الاستراتيجيات العلاجية في قصور القلب

يتم تدبير قصور القلب نموذجيا بإنقاص النشاط الفيزيائي، وإنقاص الوارد القوتي مـن الصوديوم (إلى أقـل من 1500 ملغ/يـوم)، معالجة المشـاكل المرضية المرافقة، والاسـتعمال الحكيـم للمدرات البولية ومثبطات جملة رينين-أنجيوتنسـين والعوامل المؤثرة في التقلص العضلي. وإن أمكن، يجب اجتناب الأدوية التي يمكن أن تساهم في القصور القلبي مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الكحول، حاصرات قنوات الكالسـيوم وبعض الأدوية المضادة للانظميات. يشـتكي مرضى قصور القلب من زلة تنفسـية جهدية، وزلة تنفسية اضطجاعية، وزلة ليلية انتيابية، وتعب، ووذمة معتمدة (مسايرة للجاذبية).

III. مثبطات جملة الرينين ـ أنجيوتنسين

يسبب قصور القلب تفعيل جملة رينين-أنجيوتنسين من خلال الآليات التالية: 1) ازدياد تحـرر الرينـين من الخلايا المجاورة الكبية في الشـريينات الـواردة الكلوية الذي يحدث كاسـتجابة لنقص ضغط الإرواء الكلوي التالي لفشـل القلب، 2) يتعزز إطلاق الرينين



الشكل 4.16
العواقب القلبية الوعائية لقصور القلب.

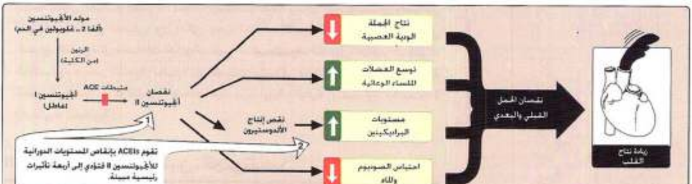
من الجهاز المجاور للكبب بتنبيه الودي. إن إنتاج الأنجيوتنسين II -مقبض وعائي قوي- وما يتلوه من تنبيه إطلاق الألدوستيرون الذي يعمل على احتباس الملح والماء يؤديان إلى زيادة في كل من الحمل القبلي والبعدي للقلب وهي مميزة لقصور القلب. إضافة لذلك، تمتلك المستويات العالية من الأنجيوتنسين II والألدوسترون تأثيرات مباشرة حاسمة على عضلة القلب تساعد على إعادة التشكيل الهندسي والتليف وحدوث تبدلات التهابية.

A. مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEI) هي العوامل المختارة في قصور القلب. تحصر هذه الأدوية الإنزيم الذي يشطر أنجيوتنسين I ليشكل المقبض الوعائي القوي أنجيوتنسين II (الشكل 16-5). تنقص هذه العوامل أيضاً من سرعة تعطيل البراديكينين. (لاحظ: يحدث التوسع الوعائي نتيجة للتأثيرات المشتركة لخفض التقبض الوعائي الناتج عن نقص مستويات الأنجيوتنسين II والتأثير الموسع الوعائي للبراديكينين المتزايد). وبإنقاص مستويات الأنجيوتنسين II الدورانية، فإن ACEI تنقص أيضاً من إفراز الألدوستيرون فينتج عنه نقص احتباس الصوديوم والماء.

1. **أفعالها القلبية:** تنقص مثبطات ACE المقاومة الوعائية والتوتر الوريدي وضغط الدم، فتسبب ازدياداً في نتاج القلب (الشكل 16-5). تنقص مثبطات ACE أيضاً من زيادة الإيبينفرين والألدوستيرون التي يتواسطها الأنجيوتنسين II والمشاهدة في قصور القلب. تحسن مثبطات ACE العلامات والأعراض السريرية عند المصابين الذين يتناولون الثيازيدات أو مدرات العروة و/أو الديجوكسين. إن استعمال مثبطات ACE في معالجة قصور القلب ينقص على نحو هام من المراضة والوفيات. يبدي الشكل 16-6 مثلاً بأن Enalapril (مثبط ACE) ينقص الوفيات التراكمية عند المصابين بقصور القلب الاحتقاني. (لاحظ: ينتج نقص الوفيات بشكل رئيسي عن نقص الموت بقصور القلب المترقي). تنقص المعالجة بـ Enalapril أيضاً من الموت باضطراب النظم، واحتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية. تم الحصول على معطيات مماثلة باستعمال مثبطات ACE أخرى.

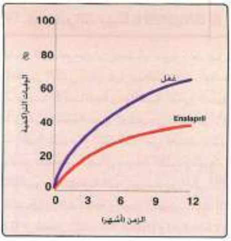
2. **الاستطبابات:** يمكن استعمال مثبطات ACE كعلاج مفرد عند المصابين بزلة جهدية خفيفة ولا يبدون أعراض وعلامات فرط الحمل الحجمي. تفيد مثبطات ACE في إنقاص قصور القلب عند المرضى اللاعرضيين الذين يكون كسر القذف Ejection Fraction لديهم أقل من 35% (خلل وظيفة البطين الأيسر). يستفيد المرضى حديثو


مولد الأنجيوتنسين
(ألفا 2 - غلوبولين في الدم)
الرنين
(من الكلية)
أنجيوتنسين I
(عاطل)
مثبطات ACE
نقصان
أنجيوتنسين II
نقص إنتاج
الألدوستيرون
1
2
تقوم ACEIs بإنقاص المستويات الدورانية للأنجيوتنسين II فتؤدي إلى أربعة تأثيرات رئيسية مبينة.
نتاج الجملة الودية العصبية
توسع العضلات الملساء الوعائية
مستويات البراديكينين
احتباس الصوديوم والماء
نقصان الحمل القبلي والبعدي
زيادة نتاج القلب

الشكل 5.16

تأثيرات مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEIs).

الإصابة أيضاً من المعالجة طويلة الأمد بمثبط ACE. وتبدو المنفعة عظيمة عند المرضى ذوي كسر القذف المنخفض. تستطب المعالجة المبكرة بمثبطات ACE عند مرضى قصور القلب بجميع مراحله، مع أو بدون أعراض، ويجب البدء بالمعالجة فوراً بعد احتشاء عضل القلب. (راجع ص221 من أجل استعمال مثبطات ACE في معالجة ارتفاع الضغط).



الشكل 6.16
تأثيرات الاينالابريل على الوفيات عند المرضى المصابين بقصور القلب الاحتقاني.

3. **الحرائك الدوائية:** تمتص جميع مثبطات ACE بدرجة كافية ولكن على نحو غير تام بعد إعطائها فموياً. قد ينقص وجود الطعام من امتصاصها، لذلك يجب أن تؤخذ على معدة فارغة. إن مثبطات ACE، ما عدا الكابتوبريل، هي طلائع دوائية تتطلب التفعيل بالحلمهة بواسطة إنزيمات كبدية. إن الإطراح الكلوي للجزء الفعال يعد هاماً لمعظم مثبطات ACE، ويستثنى من ذلك الفورنيوبريل. الأعمار النصفية البلازمية للمركبات الفعالة تتراوح بين 2-12 ساعة، على الرغم من أن تثبيط ACE قد يكون اطول بكثير. المركبات الجديدة مثل Ramipril وFosinopril تتطلب فقط جرعة وحيدة يومياً.

4. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن هبوط الضغط الانتصابي، قصور الكلية، فرط بوتاسيوم الدم، الوذمة الوعائية، وجفاف مستديم في الفم. إن احتمال حدوث انخفاض الضغط العرضي بفعل مثبط ACE يتطلب مراقبة دقيقة. يجب عدم استعمال مثبطات ACE عند النساء الحوامل لكونها سامة للجنين Fetotoxic.

B. محصرات مستقبل الأنجيوتنسين (ARBs)

محصرات مستقبل الأنجيوتنسين هي مركبات غير ببتيدية، فعالة فموياً، وهي معاكسات تنافسية قوية جداً لمستقبل الأنجيوتنسين I. إن اللوسارتان Losartan هو النموذج الدوائي الرئيسي لهذه المحصرات. تمتلك محصرات مستقبل الأنجيوتنسين ميزة بكونها محصرة تامة لفعل الأنجيوتنسين، بينما مثبطات ACE تثبط فقط الأنزيم المسؤول عن إنتاج الأنيجوتنسين II، وكذلك فإن ARBs لا تؤثر على مستويات البراديكنين. وعلى الرغم من تشابه أفعال ARBs مع أفعال مثبطات ACE، فهما ليسا متماثلان علاجياً. مع ذلك تعتبر ARBs بديلة عن مثبطات ACE عند المرضى الذين لا يتحملونها.

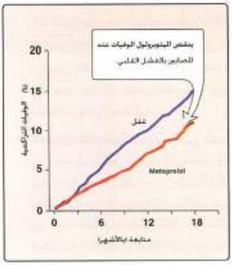
1. **الأفعال القلبية الوعائية:** تم المصادقة على جميع محصرات مستقبل الأنجيوتنسين من أجل معالجة ارتفاع ضغط الدم اعتماداً على فعاليتها العلاجية في خفض ضغط الدم وإنقاص الوفيات والمراضة المرافقة لارتفاع ضغط الدم. وكما أشير أعلاه، تستعمل في قصور القلب كبديل عن مثبطات ACE عند المرضى المصابين بسعال شديد أو وذمة وعائية.

2. **الحرائك الدوائية:** جميع ARBs فعالة فموياً وتتطلب فقط جرعة واحدة يومياً. اللوسارتان هو الدواء الأول المستعمل في هذه المجموعة، ويختلف عن الأدوية الأخرى بأنه يخضع لاستقلاب كبدي بالمرور الأولي شديد، متضمناً تحويله إلى مستقلب فعال. للأدوية الأخرى مستقلبات عاطلة، وتطرح الأدوية ومستقلباتها في البول والبراز؛ وتختلف النسبة لكل دواء. وجميعها ذات ارتباط عالي بالبروتين البلاسمي (أكثر من 90%)، باستثناء Candesartan الذي يمتلك حجم توزع كبير.

3. **التأثيرات الضائرة:** تمتلك محصرات مستقبل الأنجيوتنسين تأثيرات ضائرة مشابهة لمثبطات ACE، ولكن ARBs لا تسبب السعال. يمنع استعمال ARBs عند الحامل.

IV. محصرات بيتا β-Blockers

علـى الرغـم من أن إعطـاء أدوية ذات فعل سـلبي على التقلص العضلـي عند مريض القصور القلبي يبدو غير منطقي، فقد أوضحت العديد من الدراسات السريرية تحسُّن الوظيفـة الانقباضية ومعاكسـة التغير البنيوي عند المرضـى المعالجين بمحصرات بيتا. تأتي هذه المنفعة على الرغم من التفاقم الأولي للأعراض أحياناً، وتعزى (جزئياً) إلى قدرتهـا على منع التبدلات التي تحدث بسـبب التفعيل المزمـن للجملة العصبية الودية، والذي يتضمن نقصان سرعة القلب وتثبيط إطلاق الرينين. أيضاً، تمنع محصرات بيتا التأثـيرات المؤذيـة للنورإبينيفرين على الألياف العضلية القلبيـة. فتمنع حدوث إعادة التشـكيل والضخامة والموت الخلوي. تمت المصادقة على اسـتعمال اثنين من محصرات بيتا في قصور القلب Metoprolol و Carvedilol مديد التأثير. الكارفيدولول هو معاكس غير انتقائي لمسـتقبلات بيتا ويحصر أيضاً مسـتقبلات ألفا، بينمـا الميتوبرولول هو معاكس انتقائي لبيتا 1. [شرحت فارماكولوجية محصرات بيتا بالتفصيل في الفصل 7]. يوصى بمحصـر بيتا لجميع المصابين بمرضى قلبي ما عدا أولائك ذوي الاختطار العالي وليس لديهـم أعراض أو أولائك المصابين بقصور قلبي حاد. Metoprolol و Carvedilol ينقصان مـن المراضـة والوفيات المتعلقة بقصـور القلب. يجب بدء المعالجـة بجرعات منخفضة وتزداد تدريجياً إلى الجرعات الفعالة اعتماداً على تحمل المريض. إن المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم سيحصلون أيضاً وبشكل واضح على فوائد إضافية من محصر بيتا. يظهر الشكل 16-7 التأثير النافع للمعالجة بالميتوبرولول عند المصابين بقصور قلبي.



الشكل 7.16
الوفيات التراكمية عند المصابين بقصور القلب الاحتقاني المعالجين بالغفل أو الميتوبرولول.

IV. المدرات البولية Diuretics

المدرات البولية تخفف الاحتقان الرئوي والوذمة المحيطية، وتفيد أيضاً في إنقاص أعراض فرط الحمل الحجمي بما فيها الزلة الانتصابية والزلة الليلية الانتيابية. تنقص المدرات حجم البلازما وبالتالي تنقص العود الوريدي للقلب (الحمل القبلي)، وهذا يقلل العمل المطلـوب من القلب وحاجته من الأوكسـيجين. قد تنقص المـدرات أيضاً الحمل البعدي بإنقاصها لحجم البلازما، وبالتالي تنقص ضغط الدم. تعتبر المدرات الثيازيدية مدرات خفيفة وتفقد نجاعتها إذا كانت تصفية الكرياتنين أقل من 50 مل/د. تسـتعمل مدرات العـروة عنـد المرضى الذيـن يتطلبون إدراراً شـديداً وعند المصابـين بالقصور الكلوي. [لاحظ: الجرعة المفرطة من مدرات العروة قد تؤدي إلى نقص شديد في حجم الدم].

V. موسعات الأوعية المباشرة Direct Vasodilations

يؤدي توسيع الأوعية الدموية الوريدية إلى تناقص الحمل القبلي للقلب من خلال زيادة الاسـتيعاب الوريدي، بينما تنقص الموسـعات الشريانية من المقاومة الشرينية الجهازية فتنقص الحمل البعدي. النترات Nitrates هي موسـعات وريدية شـائعة الاستخدام عند مرضى قصور القلب الاحتقاني. إذا لم يتحمل المريض مثبطات ACE أو محصرات بيتا، فغالباً ما يعطى مشـاركة للهيدرالازين مع الأيزوسوربايد ثنائي النترات. [لاحظ: يجب اجتناب استخدام محصرات الكالسيوم عند المصابين بقصور القلب].

VII. الأدوية المؤثرة في التقلص العضلي Inotropic Drugs

العوامل الإيجابية المؤثرة في التقلص العضلي Positive Inotropic Agents تحسن من تقلص عضلة القلب فتزيد نتاجه. ومع أن آليات عملها مختلفة، فإن التأثير التقلصي في كل حالة ينجم عن ازدياد تركيز الكالسيوم في الهيولي والذي يعزز قلوصية عضلة القلب.

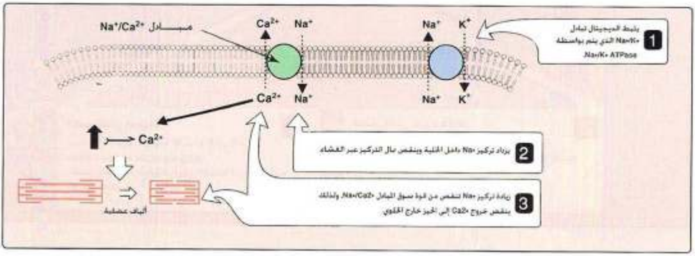
A. الديجيتال Digitalis

غالباً ما تسمى الغليكوزيدات القلبية بالديجيتال *digitalis* أو الغليكوزيدات الديجيتالية، لأن معظمها يستخرج من نبات الديجيتال (foxglove). إنها مجموعة مركبات متشابهة كيميائياً تزيد من قلوصية عضلة القلب ولذلك تستعمل بشكل واسع في معالجة قصور القلب. وعلى نحو مشابه لمضادات النظم المذكورة في الفصل 17 فإن الغليكوزيدات القلبية تؤثر على جريان شوارد الصوديوم والكالسيوم في عضلة القلب، فتزيد تقلص عضلة الأذينة والبطين (فعل إيجابي في التقلص العضلي). تبدي الغليكوزيدات القلبية اختلافاً قليلاً بين الجرعة الفعالة علاجياً والجرعات السمية أو حتى المميتة. ولذلك تمتلك هذه الأدوية منسباً علاجياً منخفضاً. الدواء الأكثر استعمالاً هو Digoxin.

1. آلية الفعل:

a. **تنظيم تركيز الكالسيوم في العصارة الخلوية:** إن تراكيز الكالسيوم داخل العصارة الخلوية في نهاية التقلص يجب أن تكون منخفضة حتى ترتخي عضلة القلب. يلعب مبادل Na^+/Ca^{2+} دوراً هاماً في هذه العملية بإخراج Ca^{2+} من الخلية العضلية من خلال مبادلتها بـ Na^+ (الشكل 16-8). إن مدروج تركيز كل من هاتين الشاردتين هو محدد رئيسي للحركة الصافية للشوارد. تثبط الغليكوزيدات القلبية قدرة الخلية العضلية على ضخ شوارد الصوديوم Na^+ بشكل فعال إلى خارج الخلية فينقص مدروج تركيز Na^+ وتنقص بالتالي قدرة مبادل Na^+/Ca^{2+} على تحريك الكالسيوم إلى خارج الخلية. أيضاً، تتم مبادلة Na^+ العالي داخل الخلية بـ Ca^{2+} خارج الخلية بواسطة مبادل Na^+/Ca^{2+} فيزيد من Ca^{2+} داخل الخلية. ولأن المزيد من Ca^{2+} يحتبس داخل الخلية، تحدث زيادة صغيرة ولكن مهمة فيزيولوجيا في Ca^{2+} الحر الذي سيكون متاحاً في الدورة التقلصية التالية لعضلة القلب. وإذا تم تثبيط إنزيم Na^+/K^+ ATPase بشدة فإن المدروج الشاردي يضطرب كثيراً وقد يحدث اضطراب في نظم القلب.

b. **ازدياد قلوصية العضلة القلبية:** إن إعطاء الغليكوزيدات القلبية يزيد من قوة التقلص القلبي، مسبباً نتاجاً قلبياً مشابهاً للقلب الطبيعي (الشكل 16-9). تؤدي زيادة تقلص العضلة القلبية إلى تناقص في حجم نهاية الانبساط، فتزيد بذلك

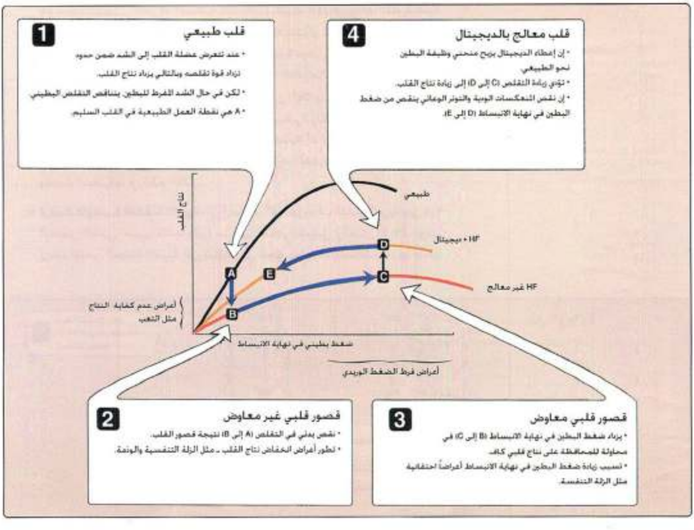

مبادل Na^+/Ca^{2+}
Ca^{2+}
Na^+
Na^+
K^+
Ca^{2+}
Na^+
Na^+
K^+
1 يثبط الديجيتال تبادل Na^+/K^+ الذي يتم بواسطة Na^+/K^+ ATPase
Ca^{2+} حر
2 يزداد تركيز Na^+ داخل الخلية وينقص ميل التركيز عبر الغشاء
3 زيادة تركيز Na^+ تنقص من القوة تسوق المبادل Na^+/Ca^{2+}، ولذلك ينقص خروج Ca^{2+} إلى الحيز خارج الخلوي
ألياف عضلية

الشكل 8.16

آلية فعل الغليكوزيدات القلبية، أو الديجيتال. ATPase = أدينوزين ثلاثي الفوسفات أتيباز.

من كفاءة التقلص (ازدياد كسر القذف)، يؤدي تحسن الدوران إلى تناقص الفعالية الودية التي تنقص بدورها من المقاومة المحيطية. تسبب هذه التأثيرات معاً نقصاً في سرعة القلب. يتعزز أيضاً التوتر المبهمي فتنقص سرعة القلب وتقل متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين. [لاحظ: أن التأثير الإيجابي في التقلص العضلي للديجيتال في القلب الطبيعي يتعاكس مع المنعكسات الذاتية المعاوضة].

2. **الاستعمالات العلاجية**: تستطب المعالجة بالديجيتال عند المصابين بخلل وظيفي انقباضي شديد في البطين الأيسر بعد البدء بمثبط ACE والمدر البولي. لا يستطب الديجوكسين عند المصابين بقصور قلبي انبساطي أو قصور قلبي أيمن. أما استطباباته الرئيسية فهي قصور القلب والرجفان الأذيني. الدوبوتامين Dobutamine هو دواء آخر مؤثر في التقلص العضلي، وقد يعطى وريدياً في المشفى، ولكن في الوقت الحاضر لا يوجد أدوية فموية جيدة تؤثر في التقلص العضلي سوى الديجوكسين. إن المصابين بقصور قلبي خفيف إلى معتدل يستجيبون غالباً على المعالجة بمثبطات ACE والمدرات ولا يحتاجون إلى الديجوكسين.



قلب طبيعي

- عند تعرض عضلة القلب إلى الشد ضمن حدود، تزداد قوة تقلصه وبالتالي يزداد نتاج القلب.
- لكن في حال الشد المفرط للبطين يتناقص التقلص البطيني.
- A هي نقطة العمل الطبيعية في القلب السليم.

قلب معالج بالديجيتال

- إن إعطاء الديجيتال يزيح منحني وظيفة البطين نحو الطبيعي.
- تؤدي زيادة التقلص (C إلى D) إلى زيادة نتاج القلب.
- إن نقص المنعكسات الودية والتوتر الوعائي ينقص من ضغط البطين في نهاية الانبساط (D إلى E).

قصور قلبي غير معاوض

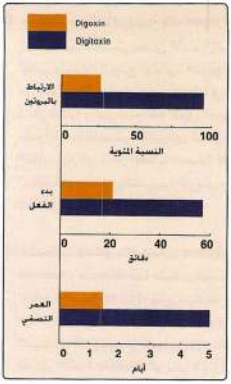
- نقص بدئي في التقلص (A إلى B) نتيجة قصور القلب.
- تطور أعراض انخفاض نتاج القلب ـ مثل الزلة التنفسية والوهن.

قصور قلبي معاوض

- يزداد ضغط البطين في نهاية الانبساط (B إلى C) في محاولة للمحافظة على نتاج قلبي كاف.
- تسبب زيادة ضغط البطين في نهاية الانبساط أعراضاً احتقانية مثل الزلة التنفسية.

الشكل 9.16
منحنيات الوظيفة البطينية في القلب الطبيعي والفشل القلبي (HF) والفشل القلبي المعالج بالديجيتال

3. **الحرائك الدوائية:** تمتلك جميع الغليكوزيدات القلبية الأفعال الفارماكولوجية نفسها، ولكنها تختلف في الفاعلية والحرائك الدوائية (الشكل 16-10). الديجوكسين هو الديجيتال الوحيد المتوفر في الولايات المتحدة، ويتميز بقوة تأثيره وهامش الأمان الضيق وطول عمره النصفي (~ 36 ساعة). يطرح الديجوكسين بشكل رئيسي عبر الكلية وبدون تبدل، ويتطلب ضبط الجرعة اعتماداً على تصفية الكرياتينين. وللديجوكسين حجم توزع كبير بسبب تراكمه في العضلات. تطبق جرعة تحميل عندما يتطلب الأمر دجتلة حادة. أما Digitoxin فله عمر نصفي أطول بكثير ويستقلب بشكل كبير في الكبد قبل أن يطرح في البراز، ولذلك قد يتطلب وجود مرض كبدي إنقاص جرعته.



الشكل 10.16
مقارنة خصائص الديجوكسين والديجيتوكسين.

4. **التأثيرات الضائرة:** تعتبر سمية مركبات الديجيتال إحدى أكثر الارتكاسات الدوائية الضائرة مشاهدة. غالباً ما يتم تدبير التأثيرات الجانبية بإيقاف المعالجة بالغليكوزيدات القلبية، وقياس مستويات بوتاسيوم المصل (نقصان البوتاسيوم يعزز خطورة السمية القلبية)، وإعطاء البوتاسيوم إذا دعت الحاجة له. وعموماً، يؤهب نقص البوتاسيوم المصلي للانسمام بالديجوكسين. يجب مراقبة مستويات الديجوكسين بدقة عند وجود قصور كلوي، وقد يكون ضبط الجرعة ضرورياً. قد تسبب السمية الشديدة تسرع قلب بطيني والذي قد يتطلب إعطاء مضادات اللانظميات واستعمال أضداد الديجوكسين (Fab المناعي للديجوكسين) الذي يرتبط بالدواء ويعطله. تشمل التأثيرات الضائرة ما يلي:

a. **تأثيرات قلبية:** التأثير القلبي الشائع هو اضطراب النظم الذي يتميز ببطء التوصيل الأذيني البطيني المترافق بلانظميات أذينية. إن انخفاض البوتاسيوم داخل الخلوي هو العامل الرئيسي المؤهب لهذه التأثيرات.

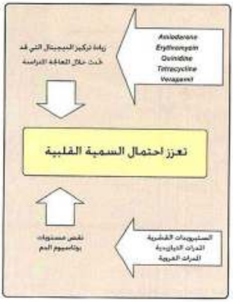
b. **التأثيرات المعدية المعوية:** من التأثيرات الضائرة الشائعة: القمه الغثيان والإقياء.

c. **التأثيرات العصبية المركزية:** صداع، تعب، تخليط، تغيم الرؤية، وتبدل إدراك الألوان، رؤية هالات وأجسام سوداء.

5. **عوامل تؤهب للانسمام بالديجيتال**

a. **اضطراب الكهرليات:** قد يؤهب نقص بوتاسيوم الدم لاضطراب نظم شديد. يشاهد نقص بوتاسيوم المصل بشكل أكبر عند الذين يتناولون المدرات الثيازيدية أو مدرات العروة، ويمكن الوقاية من ذلك عادة باستعمال المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو تناول المستحضرات الحاوية على كلوريد البوتاسيوم. إن كلاً من فرط كالسيوم الدم ونقص مغنيزيوم الدم يؤهب للانسمام بالديجيتال.

b. **الأدوية:** إن كلاً من Amiadarone، Quinidine، Verapamil يسبب انسماماً بالديجوكسين، بإزاحة الديجوكسين من مواضع الارتباط البروتينية النسيجية ومنافسة الديجوكسين على الإطراح الكلوي. وكنتيجة لذلك، قد تزداد مستويات الديجوكسين البلازمية من 70-100% مما يتطلب ذلك إنقاص الجرعة. تزداد سمية الديجوكسين باستعمال المدرات البولية الطارحة للبوتاسيوم، والستيروئيدات القشرية، والعديد من الأدوية الأخرى (الشكل 16-11). كما يعد كل من قصور الدرقية، ونقص الأكسجة، وقصور الكلية، والتهاب عضلة القلب، من العوامل المؤهبة للانسمام بالديجوكسين.


Amiodarone
Erythromycin
Quinidine
Tetracycline
Verapamil
زيادة تركيز الديجيتال التي قد تحدث خلال المعالجة المزامنة
تعزز احتمال السمية القلبية
الستيروئيدات القشرية
المدرات الثيازيدية
المدرات العروية
نقص مستويات بوتاسيوم الدم

الشكل 11.16
الأدوية المتداخلة مع الديجوكسين والغليكوزيدات الأخرى.

B. مقلدات بيتا الأدرينية β-Adrenergic agonists

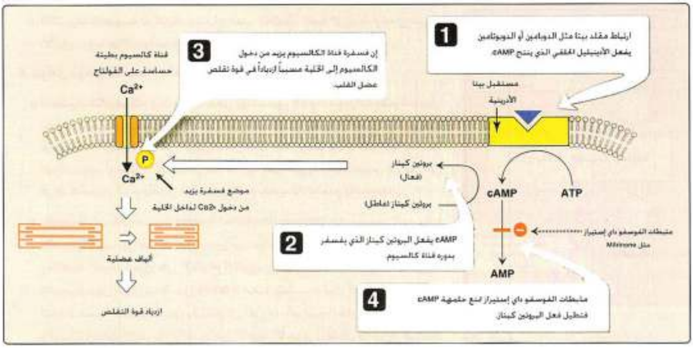
إن تنبيه بيتا الأدريني يحسن الأداء القلبي بتأثيراته الإيجابية على التقلص العضلي القلبي وإحداث التوسع الوعائي. الدوبوتامين Dobutamine هو الدواء الأكثر استعمالاً من العوامل الأخرى، ويسبب ازدياداً في الأدينوزين أحادي الفسفات الحلقي (cAMP) داخل الخلية والذي ينتج عنه تفعيل البروتين كيناز. تعتبر قنوات الكالسيوم البطيئة مقراً هاماً للفسفرة بالبروتين كيناز. عندما تتم الفسفرة يزداد دخول شاردة الكالسيوم إلى داخل الخلايا العضلية القلبية فيعزز التقلص (الشكل 16-12). يجب إعطاء الدوبوتامين بالتسريب الوريدي ويستعمل على نحو رئيسي في قصور القلب الحاد في المشفى.

C. مثبطات فسفو داي إستراز Phosphodiesterase Inhibitors

Amrinone و Milrinone هما مثبطان للفوسفو داي إستراز ويزيدان تركيز cAMP داخل الخلوي (الشكل 16-12). ينتج عن ذلك ازدياد في الكالسيوم داخل الخلية وبالتالي تزداد القلوصية القلبية، كما سبق ذكره في مقلدات بيتا الأدرينية. قد تترافق المعالجة المديدة بالأمرينون أو الميلرنون بازدياد كبير في اختطار الوفاة. إلا أن الاستعمال قصير الأمد لـ Milrinone الوريدي لا يترافق بازدياد الوفيات، وقد يتم الحصول على بعض الفائدة العرضية عندما يستعمل في قصور قلبي معند.

VIII. سبيرونولاكتون Spironolactone

إن المرضى المصابين بمرض قلبي متقدم لديهم مستويات عالية من الألدوستيرون نتيجة تنبيه الأنجيوتنسين II ونقص التصفية الكبدية لهذا الهرمون. سبيرونولاكتون



1 ارتباط مقلد بيتا مثل الدوبامين أو الدوبوتامين يفعل الأدينيليل الحلقي الذي ينتج cAMP

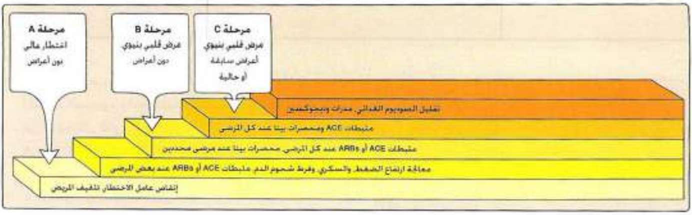
2 cAMP يفعل البروتين كيناز الذي يفسفر بدوره قناة الكالسيوم

3 إن فسفرة قناة الكالسيوم يزيد من دخول الكالسيوم إلى الخلية مسبباً ازدياداً في قوة تقلص عضل القلب.

4 مثبطات الفوسفو داي إستيراز تمنع حلمهة cAMP فتطيل فعل البروتين كيناز

قناة كالسيوم بطيئة حساسة على الفولتاج
Ca^{2+}
P
Ca^{2+}
موضع فسفرة يزيد من دخول Ca2+ لداخل الخلية
ألياف عضلية
ازدياد قوة التقلص
مستقبل بيتا الأدرينية
بروتين كيناز (فعال)
بروتين كيناز (عاطل)
cAMP
ATP
AMP
مثبطات الفوسفو داي إستيراز مثل Milrinone

الشكل 12.16
مواضع تأثير مقلدات بيتا الأدرينية على عضل القلب.

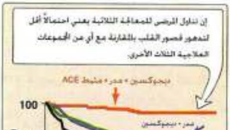

مرحلة A
اختطار عالي
دون أعراض
مرحلة B
مرض قلبي بنيوي
دون أعراض
مرحلة C
مرض قلبي بنيوي
أعراض سابقة
أو حالية
تقليل الصوديوم الغذائي، مدرات وديجوكسين
مثبطات ACE ومحصرات بيتا عند كل المرضى
مثبطات ACE أو ARBs عند كل المرضى، محصرات بيتا عند مرضى محددين
معالجة ارتفاع الضغط، والسكري، وفرط شحوم الدم، مثبطات ACE أو ARBs عند بعض المرضى
إنقاص عامل الاختطار، تثقيف المريض

الشكل 13.16
الخيارات العلاجية لمختلف مراحل قصور القلب. ACE: الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. ARB: مُحصرات مستقبل الأنجيوتنسين. المرحلة D (الأعراض المعندة التي تتطلب تداخلات خاصة) غير ظاهرة في هذا الشكل.

هو معاكس مباشر للألدوستيرون، فيمنع احتباس الملح، ويقي من تضخم عضلة القلب ونقص بوتاسيوم الدم. يجب الاحتفاظ بالمعالجة بالسبيرونولاكتون للحالات الأكثر تقدماً من قصور القلب. وبما أنه يعزز احتباس البوتاسيوم، فيجب على المرضى عدم تناول مستحضرات البوتاسيوم. تشمل تأثيراته الضائرة اضطرابات معدية كالتهاب المعدة والقرحة الهضمية، وتأثيرات عصبية مركزية كالنوام والتخليط، وشذوذات صماوية كالتثدي، ونقص الرغبة الجنسية وعدم انتظام الحيض.

IX. وصف العلاج

صنف الخبراء قصور القلب إلى أربع مراحل من الأقل شدة إلى الأكثر شدة. يظهر الشكل 16-13 إستراتيجية المعالجة باستخدام هذا التصنيف والأدوية الموصوفة في هذا الفصل. لاحظ أنه عندما يترقى المرض تُبتدئ المعالجة المتعددة. بالنسبة للمرضى الذين لديهم قصور قلب صريح فإن مدرات العروة توصف أولاً لتخفيف علامات وأعراض فرط الحجم، كالزلة التنفسية والوذمة المحيطية. أما مثبطات ACE (أو إذا لم يتم تحملها، ARBs) فتضاف بعد استنفاذ الفائدة القصوى من المدرات. ارفع الجرعة بشكل تدريجي إلى المقدار الأكثر تحملاً و/أو الذي يُحدث النتاج القلبي الأمثل. تعطى حاصرات بيتا بعد أن يستقر المريض على مثبطات ACE وتبدأ بجرعات متخفضة تزاد تدريجياً إلى المقدار الأمثل. يعطى الديجوكسين عند المرضى الذين تستمر لديهم أعراض قصور القلب بالرغم من المعالجة الدوائية المتعددة. مثلاً، يبدي الشكل 16-14 أن المعالجة بالديجوكسين + مدر + مثبط ACE عند مريض قصور القلب هي أفضل من المعالجة بالمدرات لوحدها، أو بمدر + ديجوكسين أو مثبط ACE.



الشكل 14.16
استعمال الأدوية المتعددة في معالجة فشل القلب. ACE = الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.16. يمتلك الديجيتال تأثيراً عميقاً على التراكيز داخل الخلوية لشوارد الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم. هذه التأثيرات تنجم عن الديجيتال الذي يثبط:

A. Ca^{2+}- ATPase للشبكة الهيولية العضلية.
B. Na^+/K^+ ATPase لغشاء الخلية العضلية.
C. فوسفو داي إستيراز القلبية.
D. مستقبلات β1 القلبية.
E. تحرر الرينين من الجهاز المجاور للكبيب.

الجواب B. ترتبط الغليكوزيدات القلبية بـ Na^+/K^+-ATPase وتحصر فعلها ما يؤدي إلى ازدياد الصوديوم داخل الخلية. ينتج عن نقص ممال تركيز الصوديوم نقص خروج الكالسيوم خارج الخلية عبر مبادل Na^+/Ca^{2+}. الغليكوزيدات القلبية لا ترتبط بـ Ca^{2+}-ATPase. كما لا تمتلك تأثيراً مباشراً على الفسفو داي إستيراز أو على مستقبلات بيتا 1 أو على إطلاق الرينين.

2.16. إن الزيادة المعاوضة التي تحدث في سرعة القلب وإطلاق الرينين في قصور القلب يمكن الأقلال منها بأي من الأدوية التالية:

A. Milininone.
B. Digoxin.
C. Dobutamine.
D. Enalapril.
[✓ E]. Metoprolal.

الجواب: E. الميتوبرولول هو معاكس انتقائي لبيتا 1 ويمنع ازدياد سرعة القلب وإطلاق الرينين الذي ينجم عن تنبيه الودي الذي يحدث كمعاوضة لنقص نتاج القلب القاصر. إينالابريل هو مثبط ACE يزيد إطلاق الرينين. يزيد الدوبوتامين القلوصية القلبية ولكنه لا يبطئ سرعة القلب ولا يتداخل بإطلاق الرينين. ينقص الديجوكسين سرعة القلب بسبب تأثيراته الحاكية للمبهم ولكنه لا ينقص إطلاق الرينين.

3.16. مريض عمره 58 عاماً قُبِل في المستشفى بقصور قلبي حاد ووذمة رئة. أي من الأدوية التالية أكثر فائدة في معالجة وذمة الرئة؟

A. Digoxin.
B. Dobutamine
C. Furosemide.
D. Minoxiail.
E. Spironolactone.

الجواب = C: يمتلك الفوروزميد القدرة على توسيع الأوعية في سياق قصور القلب الحاد. ويحرك أيضاً سوائل الوذمة ويعزز إطراحها. يزيد الدوبوتامين من القلوصية ولكنه لا يخفف وذمة الرئة. الديجوكسين يؤثر ببطء شديد وليس له تأثير موسع للأوعية. منيوكسيديل ينقص الضغط الشرياني ويسبب تسرع قلبي انعكاسياً. السبيرونولاكتون لا يخفف وذمة الرئة الحادة.

4.16. مريض عمره 46 عاماً قُبِل في قسم الإسعاف، وكان قبل ثلاث ساعات من وصوله إلى المستشفى قد تناول أكثر من 90 قرصاً من الديجوكسين (كل قرص 0.25 ملغ). نبضه كان 50-60 ضربة بالدقيقة، وأظهر مخطط كهربية القلب حصاراً قلبياً من الدرجة الثالثة. أي مما يلي يعتبر المعالجة الأكثر أهمية لنبدأ بها عند هذا المريض؟

A. Digoxin Immune Fab.
B. أملاح البوتاسيوم.
C. Lidocaine.
D. Phenytoin.
E. D C cardioversion، تقويم نظم القلب بالصدمة الكهربائية.

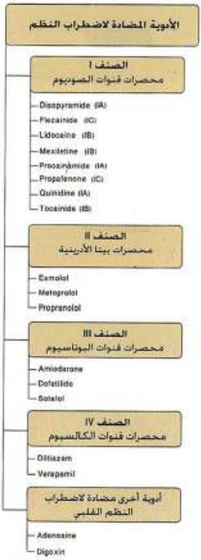
الجواب A = إن إنقاص تراكيز الديجوكسين البلازمية عند مريض متسمم بشدة يعد أساسياً وجوهرياً ويمكن أن يتم بإعطاء أضداد الديجوكسين يمكن أن زيادة تراكيز البوتاسيوم في حال انخفاضها ولكن ليس أكثر من 4 ميلي مول. تفيد الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي عند الحاجة لها ولكن ليس في هذه الحالة. استخدام الصدمة الكهربائية يفيد فقط إذا حدث رجفان بطيني.

17

الأدوية المضادة للانظميات

I. نظرة عامة

على عكس العضلات الهيكلية التي تتقلص فقط عندما تتلقى التنبيهات، فإن القلب يحتوي على خلايا متخصصة تتصف بالتلقائية Automaticity، حيث يستطيع القلب توليد كمونات عمل نظمية داخلية المنشأ في غياب المنبه الخارجي. تختلف هذه الخلايا الناظمة للخطى Pacemaker عن الخلايا العضلية القلبية الأخرى بحدوث زوال استقطاب بطيء وعفوي خلال الانبساط (الطور 4) ناجم عن دخول تيار إيجابي محمول مع تدفق شوارد الصوديوم والكالسيوم. إن زوال الاستقطاب هذا هو أسرع ما يكون في العقدة الجيبية الأذينية (SA) (التي تعد الموضع البدني الطبيعي لكمون العمل)، وينقص على طول سبيل التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية (AV) إلى حزمة هيس وجملة بوركنجي. إن الخلل الوظيفي في توليد الدفعات أو في التوصيل في أي موضع من القلب يمكن أن يسبب شذوذاً في النظم القلبي. يلخص الشكل 17-1 الأدوية المستعملة في معالجة اللانظميات القلبية.


الأدوية المضادة لاضطراب النظم
الصنف I
محصرات قنوات الصوديوم
Disopyramide (IA)
Flecainide (IC)
Lidocaine (IB)
Mexiletine (IB)
Procainamide (IA)
Propafenone (IC)
Quinidine (IA)
Tocainide (IB)
الصنف II
محصرات بيتا الأدرينية
Esmolol
Metoprolol
Propranolol
الصنف III
محصرات قنوات البوتاسيوم
Amiodarone
Dofetilide
Sotalol
الصنف IV
محصرات قنوات الكالسيوم
Diltiazem
Verapamil
أدوية أخرى مضادة لاضطراب النظم القلبي
Adenosine
Digoxin

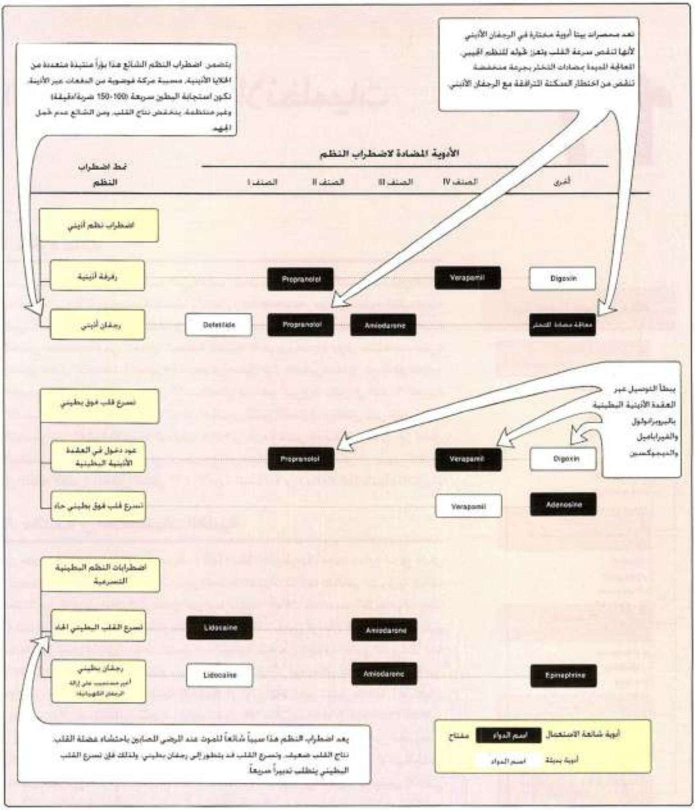
الشكل 1.17
ملخص للأدوية المضادة لاضطراب النظم.

II. مقدمة في اللانظميات القلبية

إن مفهوم اللانظميات القلبية بسيط - إنها اعتلالات وظيفية تحدث شذوذات في تشكل الدفعات Impulses وفي الناقلية داخل العضلة القلبية. إلا أنها تتظاهر سريريا كعائلة معقدة من الاضطرابات التي تبدي أعراضاً منوعة. فمثلاً، قد تسبب اللانظميات بطئاً أو تسرعاً قلبياً، وقد يكون النظم منتظماً (تسرع قلب جيبي أو بطء قلب جيبي) أو غير منتظم (رجفان أذيني). يأخذ اضطراب النظم اسمه من الجوف القلبي الذي نشأ منه - فتسرع القلب الأذيني هو نظم سريع نشأ من الأذينة. كما يمكن للدفعات الناشئة من مواضع أخرى غير العقدة الجيبية الأذينية، أو التي تنتقل عبر سبل ملحقة (إضافية) وتسبب زوال استقطاب منحرف (عود دخول AV، متلازمة Wolff-Parkinson-White)، أن تحرض حدوث اضطراب نظم. من المفيد تصنيف اللانظميات ضمن مجموعات وفقاً للمقر التشريحي للشذوذ - من الأذينة، أو العقدة الجيبية الأذينية، أو البطينات. يلخص الشكل 17-2 اللانظميات العديدة شائعة الحدوث في الأذينة، والوصل الأذيني البطيني، والبطين. يمكن أن يقسم كل شذوذ منها إلى مجموعات فرعية (غير ظاهرة هنا) اعتماداً على موجودات مخطط كهربية القلب.

A. أسباب اللانظميات القلبية

تنشأ غالبية اللانظميات إما من انحراف في توليد الدفعة (شذوذ التلقائية) أو من عيب في توصيل الدفعة.



تعد محصرات بيتا أدوية مختارة في الرجفان الأذيني لأنها تنقص سرعة القلب وتعزز تحوله للنظم الجيبي. المعالجة المديدة بمضادات التخثر بجرعة منخفضة تنقص من اختطار السكتة الترافقة مع الرجفان الأذيني.

يتضمن اضطراب النظم الشائع هذا بؤراً منتبذة متعددة من الخلايا الأذينية، مسببة حركة فوضوية من الدفعات عبر الأذينة. تكون استجابة البطين سريعة (100-150 ضربة/دقيقة) وغير منتظمة. ينخفض نتاج القلب، ومن الشائع عدم تحمل الجهد.

أخرى	الصنف IV	الصنف III	الصنف II	الصنف I	نمط اضطراب النظم
الأدوية المضادة لاضطراب النظم					
					اضطراب نظم أذيني
Digoxin	**Verapamil**		**Propranolol**		رفرفة أذينية
معالجة مضادة للتخثر		**Amiodarone**	**Propranolol**	Dofetilide	رجفان أذيني
					تسرع قلب فوق بطيني
Digoxin	**Verapamil**		**Propranolol**		عود دخول في العقدة الأذينية البطينية
Adenosine	Verapamil				تسرع قلب فوق بطيني حاد
					اضطرابات النظم البطينية التسرعية
		Amiodarone		**Lidocaine**	تسرع القلب البطيني الحاد
Epinephrine		**Amiodarone**		Lidocaine	رجفان بطيني (غير مستجيب على إزالة الرجفان الكهربائية)

يبطأ التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية بالبروبرانولول والفيراباميل والديجوكسين

يعد اضطراب النظم هذا سبباً شائعاً للموت عند المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب. نتاج القلب ضعيف، وتسرع القلب قد يتطور إلى رجفان بطيني. ولذلك فإن تسرع القلب البطيني يتطلب تدبيراً سريعاً.

مفتاح
أدوية شائعة الاستعمال **اسم الدواء**
أدوية بديلة اسم الدواء

الشكل 2.17
الاستطبابات العلاجية لبعض اللانظميات القلبية الشائعة.

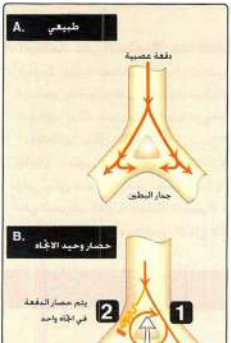
1. **شذوذ التلقائية Abnormal Automaticity**: تبدي العقدة الجيبية الأذينية المعدل الأسرع لزوال الاستقطاب الطور 4. ولذلك يكون هناك معدل من التفريغ أعلى من ذلك الحاصل في الخلايا الناظمة التلقائية الأخرى. ولذلك، تضبط العقدة الجيبية الأذينية نظم تقلص عضلة القلب، ويتم نزع استقطاب النواظم الكامنة بدفعات آتية من العقدة الجيبية الأذينية. ولكن إذا أبدت مناطق قلبية أخرى (غير العقدة الجيبية الأذينية) تلقائية أقوى فقد تولد تنبيهات منافسة وقد ينشأ اضطراب نظم. قد يحدث أيضاً شذوذ في التلقائية إذا تأذت الخلايا العضلية القلبية (كما في نقص الأكسجة أو اضطراب توازن البوتاسيوم)، فقد تبقى هذه الخلايا منزوعة الاستقطاب جزئياً خلال الانبساط، ولذلك قد تصل إلى عتبة الإطلاق أكثر تبكيراً مما هو في الخلايا الطبيعة، مما يحرض تفريغاً ذاتياً شاذاً.

2. تأثير الأدوية على التلقائية Effect Of Drugs On Automaticity

غالبية الأدوية المضادة للانظميات تثبط التلقائية القلبية بحصر قنوات الصوديوم أو الكالسيوم مما ينقص نسبة هذه الشوارد إلى شوارد البوتاسيوم، وهذا بدوره ينقص انحدار الطور 4 (الانبساطي) من زوال الاستقطاب و/أو يرفع عتبة التفريغ إلى فولتاج أقل سلبية. تسبب مثل هذه الأدوية تناقص تواتر التفريغ – وهو تأثير يكون واضحاً في الخلايا ذات الفعالية الناظمة المتبذة أكثر منه في الخلايا الطبيعية.

3. **شذوذ التوصيل**: تنتقل الدفعات من مراكز النظم العليا إلى السبل السفلية حيث تتشعب لتفعّل كامل سطح البطين (الشكل 17-3). يمكن أن تحدث ظاهرة عود الدخول إذا حصل حصار وحيد الاتجاه ناتج عن أذية عضلة القلب أو تطاول فترة العصيان فينتج عنه سبل نقل شاذة. تعتبر عود الدخول السبب الأكثر شيوعاً لاضطراب النظم القلبي، ويمكن أن تحدث في أي مستوى من الجملة الناقلة للقلب. فمثلاً، لدينا ليف بوركنجي مفرد مع سبيلين ناقلين في العضلة البطينية. تسير الدفعة الطبيعية في كلا الفرعين. إذا حدثت أذية العضلة القلبية وسببت حصاراً وحيد الاتجاه، فإن الدفعة قد تنقل فقط بالسبيل 1 (راجع الشكل 17-3). إذا كان الحصار في السبيل 2 في الاتجاه الأمامي فقط فإن الدفعة قد تنتقل بشكل راجع عبر السبيل 2 وتعود للدخول إلى نقطة التشعب. ينتج عن هذا السبيل القصير عود استثارة عضلة البطين مسبباً تقلصاً مبكراً أو اضطراب نظم بطيني مستمر.

4. **تأثير الأدوية على التوصيل الشاذ**: تقي الأدوية المضادة لاضطراب النظم من عود الدخول بإبطاء النقل و/أو زيادة فترة العصيان، لذلك يتحول الحصار وحيد الاتجاه إلى حصار ثنائي الاتجاه.


A. طبيعي
دفعة عصبية
جدار البطين
B. حصار وحيد الاتجاه
يتم حصار الدفعة في اتجاه واحد
2
1
تنتقل الدفعة في الاتجاه العكسي وتعود للدخول في السبيل الناقل مسببة ضربة قلبية زائدة أو غير منتظمة.

الشكل 3.17
مخطط تمثيلي لعود الدخول.

B. الأدوية المضادة لاضطراب النظم Antiarrhythmic Drugs

كما ذكر سابقاً، فإن الأدوية المضادة لاضطراب النظم يمكن أن تعدل توليد وتوصيل الدفعات. حالياً هناك العديد من الأدوية المفيدة في معالجة اضطراب النظم. لكن عدداً محدوداً من هذه الأدوية نافع من الناحية السريرية في معالجة لانظميات محددة. فمثلاً، الإنهاء الحاد لتسرع القلب البطيني باستعمال الليدوكائين، أو لتسرع القلب فوق البطيني باستعمال الأدينوسين أو Verapamil، هي أمثلة للعلاجات المضادة لاضطراب النظم التي تنقص من المراضة. وبالمقابل، فهناك العديد من الأدوية المضادة للانظميات تعرف الآن بامتلاكها أفعالاً خطيرة مولدة للانظميات. إن

نجاعة العديد من العوامل المضادة للانظميات ما زالت غير مثبتة بالتجارب المعشاة المضبوطة بالغفل (RCT).

III. الصنف I من أدوية اضطراب النظم القلبي Class I

يمكن أن تصنف أدوية اللانظميات القلبية وفقاً للتأثير المسيطر الذي تمتلكه على كمون العمل (الشكل 17-4). وعلى الرغم من أن هذا التصنيف ملائم ولكنه غير واضح الحدود بشكل كاف، إذ أن كثيراً من الأدوية تمتلك أفعالاً تندرج تحت أكثر من صنف واحد، أو أن لها مستقلبات فعالة تندرج تحت صنف مختلف. تعمل أدوية الصنف الأول على حصر قنوات الصوديوم الحساسة على الفولتاج بنفس الآلية التي تعمل بها أدوية التخدير الموضعية. إن إنقاص سرعة دخول الصوديوم يبطئ سرعة ارتفاع الطور صفر من كمون العمل. (لاحظ أن الجرعات العلاجية من هذه الأدوية تمتلك تأثيراً قليلاً على الغشاء ذو الاستقطاب الكامل بحالة الراحة وذلك بسبب ألفتها العالية نحو القنوات الفعالة والمعطلة أكثر من تلك التي أثناء الراحة). لذلك، تسبب أدوية الصنف الأول عموماً تناقصاً في قابلية الاستثارة وسرعة التوصيل. لقد تراجع استعمال محصرات قنوات الصوديوم بشكل مستمر نتيجة تأثيراتها المحتملة المحرضة للانظميات، خصوصاً عند المصابين بنقص وظيفة البطين الأيسر والداء القلبي الإقفاري (IHD).

A. الاعتماد على الاستعمال Use-dependence

ترتبط أدوية الصنف الأول بقنوات الصوديوم المفتوحة أو المعطلة بسرعة أكبر من ارتباطها بالقنوات التي استعادت استقطابها بشكل كامل بعد دورة زوال الاستقطاب السابق. لذلك تبدي هذه الأدوية درجة أكبر من الحصار في الأنسجة التي يتم زوال استقطابها بشكل متكرر (كما في تسرع القلب، حيث تكون قنوات الصوديوم مفتوحة غالباً). تسمى هذه الخاصية الاعتماد على الاستعمال (أو الاعتماد على الحالة)، وهي تمكّن هذه الأدوية من حصر الخلايا التي تفرّغ كثيراً بشكل شاذ بدون التأثير على الضربات القلبية البطيئة الطبيعية. قسمت أدوية الصنف I إلى ثلاث مجموعات وفقاً لتأثيراتها على مدة كمون العمل. فأدوية الصنف IA تبطئ سرعة ارتفاع كمون

التصنيف الدوائي	آلية الفعل	التوصية
IA	حصار قناة Na^+	يبطء الطور 0 من زوال الاستقطاب في الألياف العضلية البطينية
IB	حصار قناة Na^+	يقصر الطور 3 من عود الاستقطاب في الألياف العضلية البطينية
IC	حصار قناة Na^+	يبطء على نحو هام الطور 0 من زوال الاستقطاب في الألياف العضلية البطينية
II	حصار مستقبل بيتا الأدريني	يكبت الطور 4 من زوال الاستقطاب في العقدة الجيبية الأذنية والعقدة الأذينية البطينية
III	حصار قناة K^+	يطيل الطور 3 من عود الاستقطاب في الألياف العضلية البطينية
IV	حصار قناة Ca^{2+}	يقصر كامن الفعل في العقدة الجيبية الأذنية والعقدة الأذينية البطينية

الشكل 4.17
تأثيرات الأدوية المضادة لاضطراب النظم.

العمل (فتبطئ من التوصيل)، وتطيل كمون العمل، وتزيد من طور العصيان البطيني الفعال. كما تمتلك سرعة ارتباط معتدلة مع قنوات الصوديوم الفعالة/العاطلة وسرعة انفكاك معتدلة عن قنوات الراحة. أما إطالة مدة كمون العمل وزيادة الفترة البطينية الفعالة فهما ناتجتان عن نشاط مصاحب من الصنف III. تمتلك أدوية الصنف IB تأثيراً قليلاً على سرعة إزالة الاستقطاب؛ إلا أنها تنقص مدة كمون العمل بتقصيرها لعود الاستقطاب، كما أنها تتداخل بسرعة مع قنوات الصوديوم. أما أدوية الصنف IC فتثبط بشكل هام سرعة ارتفاع كمون العمل الغشائي، ولذلك فهي تبطئ التوصيل بشكل ملحوظ ولكن تأثيرها قليل على مدة كمون العمل الغشائي أو فترة العصيان البطينية الفعالة. كما ترتبط ببطء مع قنوات الصوديوم.

B. لانظميات

إن تثبيط قنوات البوتاسيوم (فعالية من الصنف III) يوسّع كمون العمل مؤدياً إلى تطاول فترة QT على مخطط كهربية القلب. يترافق تأثير كهذا مع زيادة خطورة تطور لانظميات تسرعية بطينية (كالدوران حول نقطة). إن السبب الأكثر شيوعا لتطاول QT هو التحريض بالأدوية، مع أنه قد يكون وراثياً أيضا. إن تطاول QT لا يشاهد فقط مع مضادات اللانظميات النمط III، فأدوية مثل grepafloxacin و cisapride و terfenadine و astemizole قد سحبت من السوق نظرا لتسببها بلانظميات شديدة ومميتة. أما الأدوية التالية: erythromycin و clarithromycin و pentamidine و moxifloxacin و levofloxacin و imipramine و desipramine و amitriptyline و dexepin و thioridazine و mesoridazine و haloperidol و risperidone و ziprasidone و quetiapine فهي بعض من الأدوية التي تسبب تطاول QT. يجب توخي الحذر عند مشاركة عدة أدوية لها تأثيرات على QT (مثل quinidine و levofloxacin) وعند إعطاء هذه الأدوية بالمشاركة مع مضادات الفطور الآزولية (fluconazole و itraconazole) التي يعرف عنها تثبيط استقلاب عدة أدوية فيزداد تركيزها البلازمي.

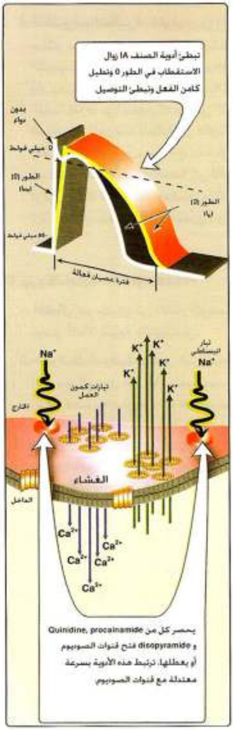
C. كوينيدين Quinidine

هو النموذج الرئيسي في أدوية الصنف IA. وبسبب فعاليته المصاحبة من الصنف III فبإمكانه أن يؤهب للانظميات كتسرع القلب البطيني عديد الأشكال (الدوران حول نقطة) الذي قد يتحول إلى رجفان بطيني. وبسبب تأثيرات الكوينيدين السمية المحتملة فيتم استبداله بشكل متزايد في الاستعمال السريري بمعاكسات الكالسيوم مثل amiodarone و verapamil.

1. **آليـة الفعل**: يرتبط الكوينيدين بقنوات الصوديوم المفتوحة والعاطلة ويمنع دخول الصوديوم، فيبطئ بذلك من سرعة الصعود في الطور 0 (الشكل 17-5). كما ينقص أيضاً من انحدار الطور 4 من زوال الاستقطاب العفوي ويثبط قنوات البوتاسيوم.

2. **الاستعمالات العلاجية**: يستعمل الكوينيدين في معالجة مجموعة واسعة من اللانظميات متضمنة اللانظميات التسرعية الأذينية والوصلية والبطينة. يستعمل الكوينيدين أيضاً للمحافظة على النظم الجيبي بعد تقويم النظم القلبي بالتيار المستمر في حالة الرفرفة الأذينية أو الرجفان الأذيني وللوقاية من تسرع البطين المتكرر.

3. **الحرائك الدوائية**: تمتص سلفات الكوينيدين على نحو سريع وكامل غالباً بعد إعطائه فموياً. كما يخضع لاستقلاب شديد بإنزيمات السايتوكروم P450 الكبدية مشكلاً مستقلبات فعالة.


تبطئ أدوية الصنف IA زوال الاستقطاب في الطور 0 وتطيل كامن الفعل وتبطئ التوصيل
بدون دواء
0 ميلي فولط
الطور (0)
الطور (3)
-85 ميلي فولط
فترة عصيان فعالة
Na+
K+
تيارات كمون العمل
الخارج
الغشاء
الداخل
Ca2+
يحصر كل من Quinidine, procainamide و disopyramide فتح قنوات الصوديوم أو يعطلها. ترتبط هذه الأدوية بسرعة معتدلة مع قنوات الصوديوم

الشكل 5.17
مخطط تمثيلي لتأثيرات عوامل 1A.
I_{Na} و I_K هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

4. **التأثيرات الضائرة:** للكوينيدين (أو أي دواء مضاد لاضطراب النظم) تأثير ضائر مهم هو تطور اضطراب نظم قلبي (الدوران حول نقطة). قد يسبب الكوينيدين حصاراً جيبياً أذينياً وحصاراً أذينياً بطينياً أو توقف نبض القلب. وقد يحرض الدواء بمستوياته السمية تسرع قلبي بطيني. تتفاقم تأثيراته السمية القلبية بفرط بوتاسيوم الدم. ومن التأثيرات الشائعة الغثيان والإقياء والإسهال. قد تحرض الجرعات العالية من الكوينيدين أعراض التسمم بالكينا Cinchonism (تغيم الرؤية، طنين، صداع، عدم توجه، وذهان). يمتلك الدواء فعلاً محصراً لمستقبلات α الأدرينية إضافة إلى تأثير شبيه بالأتروبين. يزيد الكوينيدين من تركيز الحالة الثابتة للديجوكسين وذلك من خلال إزاحة الديجوكسين من مواضع ارتباطه النسيجية (تأثير أصغري) وإنقاص تصفية الديجوكسين الكلوية (تأثير رئيسي).

D. بروكاناامايد Procainamide

1. **الأفعال:** هو مشتق من المخدر الموضعي البروكاين Procaine، وهو من الصنف IA، ويبدي أفعالا شبيهة بالكوينيدين.
2. **الحرائك الدوائية:** يمتص البروكاناامايد جيداً بعد الإعطاء الفموي. (لاحظ أن الطريق الوريدي نادر الاستعمال بسبب إحداثه لهبوط ضغط دموي إذا أعطي الدواء تسريباً سريعا). له عمر نصفي قصير نسبياً، 2-3 ساعات. يؤستل جزء من الدواء في الكبد بوساطة N-Acetylprocuinamide (NAPA)، الذي له تأثير صغير على الاستقطاب الأعظمي لألياف بوركنجي، ولكنه يطيل مدة كمون العمل. ولذلك تمتلك NAPA خصائص الصنف الثالث III. تطرح NAPA عبر الكلية وقد تحتاج جرعة البروكاناامايد إلى ضبط عند مرضى القصور الكلوي.
3. **التأثيرات الضائرة:** مع الاستعمال المزمن، يسبب البروكاناامايد وقوعاً عالياً للتأثيرات الجانبية تتضمن المتلازمة الشبيهة بالذأب الحمامي العكوسة التي تحدث عند 20 إلى 30 بالمئة من المرضى. قد تسبب التراكيز السمية من البروكايينامايد توقف انقباض القلب أو تحريض لانظميات بطينية. تشمل تأثيراته العصبية المركزية الاكتئاب والإهلاسات والذهان. إن عدم التحمل الهضمي لهذا الدواء أقل تواتر منه للكوينيدين.

E. دايسوبيرامايد Disopyramide

1. **الأفعال:** هذا الدواء من الصنف IA ويبدي أفعالاً شبيهة بالكوينيدين. يمتلك تأثيراً سلبياً على التقلص القلبي أكبر من التأثير الضعيف المحدث بالكوينيدين والبروكاناامايد، وخلافاً لهذين الدوائين، فإن الدايسوبيرامايد يسبب تقبضاً وعائيا محيطياً. قد يسبب هذا الدواء تناقصاً سريرياً هاماً في قلوصية العضلة القلبية عند المرضى المصابين مسبقاً بخلل وظيفة البطين الأيسر. يستعمل الدايسوبيرامايد في معالجة اضطرابات النظم البطينية كبديل عن البروكاناامايد أو الكوينيدين. وعلى نحو شبيه بهما، فهو يمتلك فعالية الصنف الثالث III.
2. **الحرائك الدوائية:** تطرح نصف كمية الدواء المتناولة فموياً تقريباً بدون تبدل عبر الكليتين. ويتحول حوالي 30% من الدواء في الكبد إلى مستقلب mono-N-dealkylated أقل فعالية.

3. **التأثيرات الضائرة:** يبدي الديسوبيراميد تأثيرات مضادة للكولين (مثل جفاف الفم، الاحتباس البولي، تغيم الرؤية، والإمساك).

F. لايدوكاين (لايدوكين) Lidocaine

ينتمي إلى المجموعة IB. إن أدوية الصنف IB ترتبط وتتفكك بسرعة من قنوات الصوديوم. لذلك تتجلى أفعال هذه الأدوية عندما تكون الخلية القلبية بحالة زوال استقطاب أو بحالة إطلاق سريع. إن أدوية الصنف IB تفيد بشكل خاص في معالجة اللانظميات البطينية. كان الليدوكاين يعتبر الدواء المختار في المعالجة الإسعافية للانظميات القلبية.

1. **الأفعال:** الليدوكاين مخدر موضعي، يقصّر الطور الثالث من عود الاستقطاب كما يقصر مدة كمون العمل (الشكل 17-6).

2. **الاستعمالات العلاجية:** يفيد الليدوكاين في معالجة اللانظميات البطينية الناشئة خلال نقص التروية القلبية، كما في احتشاء العضلة القلبية. وهو لا يبطئ التوصيل القلبي بشكل ملحوظ، ولذلك فتأثيره صغير على اللانظميات الأذينية والوصلية.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى الليدوكاين وريدياً نظراً لتعرضه لتحول حيوي شديد بالمرور الأول في الكبد والذي يحول دون إعطائه الفموي. يتعرض الدواء لنزع الألكيل ويطرح بشكل كامل تقريباً عن طريق الكبد، وعليه فقد يكون ضبط الجرعة ضرورياً عند المصابين بخلل في الوظيفة الكبدية، وعند الذين يتناولون أدوية تنقص الجريان الكبدي مثل Propranolol.

4. **التأثيرات الضائرة:** يتمتع الليدوكايين بنسبة سمية/علاجية واسعة إلى حد ما. كما يسبب خللاً صغيراً في وظيفة البطين الأيسر، وليس له تأثير سلبي على التقلص العضلي. تتضمن التأثيرات العصبية المركزية النوام، الكلام المتداخل، المذل Paresthesia، التخليط، والاختلاجات. وقد يسبب أيضاً اضطراباً نظمياً قلبياً.

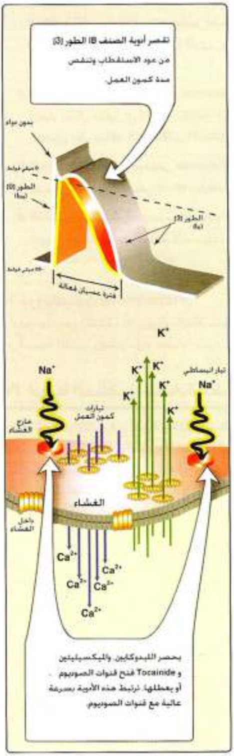
G. مكسيليتين وتوكينايد Mexletine and Tocainide

هما من المجموعة IB، ولهما أفعال شبيهة بالليدوكاين، ويمكن إعطاؤهما فموياً. يستعمل Mexilitine في المعالجة المزمنة للانظميات البطينية المترافقة مع احتشاء عضلة قلبية سابق. يستعمل Tocainide في معالجة اللانظميات التسرعية البطينية، ولكن له سمية رئوية قد تؤدي إلى تليف رئوي.

H. فليكيناىد Flecainide

هو دواء من الصنف IC. تتفكك أدوية هذه المجموعة بشكل بطيء من قنوات الصوديوم التي في حالة الراحة، وتبدي تأثيرات بارزة حتى عند النظم الطبيعي. تمت الموافقة على استعمالها في اللانظميات البطينية المعندة، وفي الوقاية من الرفرفة الأذينية الانتيابية والرجفان الأذيني الانتيابي المترافقان مع أعراض مضعفة، والوقاية من التسرع فوق البطيني الانتيابي. إلا أن المعطيات الحديثة ألقت شكوكاً خطيرة حول سلامة هذه الأدوية.

1. **الأفعال:** يثبط Flecainide الارتفاع المفاجئ في الطور 0 في ألياف بوركنجي والألياف العضلة القلبية (الشكل 17-7). يسبب هذا بطئاً ملحوظاً في التوصيل


تقصر أدوية الصنف IB الطور (3) من عود الاستقطاب وتنقص مدة كمون العمل.
بدون دواء
0 ميلي فولط
الطور (0)
الطور (3)
-85 ميلي فولط
فترة عصيان فعالة
K⁺
Na⁺
Na⁺
K⁺
K⁺
K⁺
K⁺
K⁺
تيارات كمون العمل
خارج الغشاء
الغشاء
داخل الغشاء
Ca²⁺
Ca²⁺
Ca²⁺
Ca²⁺
Ca²⁺
يحصر الليدوكايين والميكسيليتين و Tocainide فتح قنوات الصوديوم أو يعطلها. ترتبط هذه الأدوية بسرعة عالية مع قنوات الصوديوم

الشكل 6.17

مخطط تمثيلي لتأثيرات عوامل الصنف IB. I_{Na} و I_K هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

في كافة النسيج القلبي، مع تأثير أصغري على مدة كمون العمل وعلى العصيان. تنقص التلقائية بزيادة عتبة الجهد بدلاً من تناقص انحدار الطور الرابع لنزع الاستقطاب.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يفيد Flecainide في معالجة اللانظميات البطينية المعندة، ويفيد بشكل خاص في تثبيط التقلص البطيني الباكر. وله تأثير سلبي على التقلص العضلي وقد يفاقم فشل القلب الاحتقاني.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص Flecainide بعد إعطائه فموياً، ويخضع لتحول حيوي أصغري، وعمره النصفي 16-20 ساعة.

4. **التأثيرات الضائرة:** بسبب Flecainide دوخة، تغيم رؤية، صداع، غثيان. وكبقية أدوية الصنف Ic فهو يفاقم لانظميات موجودة مسبقاً أو يحرض تسرعاً بطينياً مهدداً للحياة مقاوماً للعلاج.

H. بروبافينون Propafenone

هو دواء من الصنف IC، ويبدي أفعالاً شبيهة بـ Flecainide إذ يبطئ التوصيل في جميع أنسجة القلب، ويعتبر دواء مضاداً لاضطراب النظم القلبي واسع الطيف.

IV. أدوية الصنف II المضادة لاضطراب النظم القلبي

أدوية الصنف الثاني هي أدوية معاكسة لمستقبلات β الأدرينية. تنقص هذه الأدوية من الطور الرابع لزوال الاستقطاب، فتثبط بذلك التلقائية وتطيل التوصيل الأذيني البطيني وتنقص كلاً من سرعة القلب والقلوصية. تفيد أدوية الصنف II في معالجة اللانظميات التسرعية الناجمة عن ازدياد الفعالية الودية. تفيد أيضاً في الرفرفة والرجفان الأذينيين، وفي تسرع القلبي بعود الدخول في العقدة الأذينية البطينية. (تستعمل حاصرات بيتا الأدرينية ومركبات الصنف III الثالث، مثل satolol و amiodarone، على نحو متزايد، على عكس حاصرات قناة الصوديوم).

A. Propranolol

ينقص البروبرانولول وقوع الموت المفاجئ باضطراب النظم بعد احتشاء عضلة القلب (السبب الأكثر شيوعاً للوفاة عند هذه المجموعة من المرضى). إن نسبة الوفيات في السنة الأولى بعد النوبة القلبية تتناقص على نحو هام مع استعمال البروبرانولول، وينجم ذلك جزئياً من قدرته على منع حدوث اللانظميات البطينية.

B. Metoprolol

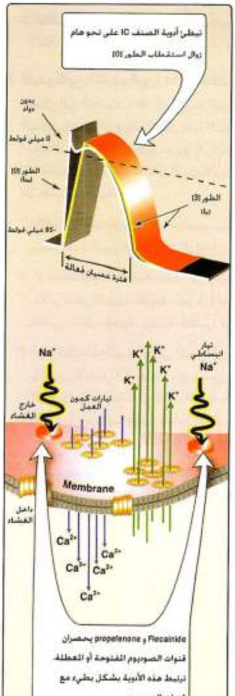
الميتوبرولول هو معاكس مستقبلات β الأكثر استعمالاً في معالجة اللانظميات القلبية. وبالمقارنة مع البروبرانولول فهو ينقص من خطورة تشنج القصبات.

C. Esmolol

إيسمولول هو حاصر β قصير الأمد جداً، ويعطى وريدياً في اضطرابات النظم الحادة التي تحدث أثناء الجراحة والأوضاع الإسعافية.

V. أدوية الصنف III المضادة لاضطراب النظم القلبي

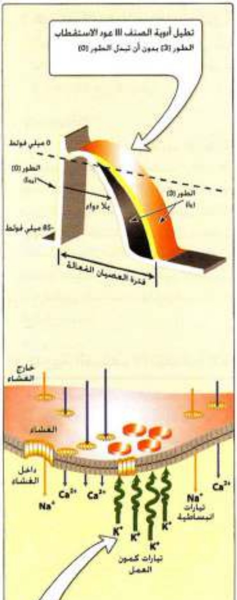
تحصر هذه الأدوية قنوات البوتاسيوم فتضعف تيار خروج البوتاسيوم أثناء عود استقطاب الخلايا القلبية. تطيل هذه الأدوية من مدة كمون العمل دون أن تبدل الطور


تبطئ أدوية الصنف IC على نحو هام
زوال استقطاب الطور (0)
بدون دواء
0 ميلي فولط
الطور (0) دواء
الطور (3) دواء
-85 ميلي فولط
فترة عصيان فعالة
Na+
تيار البيساطي Na+
K+
تيارات كمون العمل
خارج الغشاء
Membrane
داخل الغشاء
Ca2+
Flecainide و propafenone يحصران
قنوات الصوديوم المفتوحة أو المعطلة.
ترتبط هذه الأدوية بشكل بطيء مع
قنوات الصوديوم.

الشكل 7.17

مخطط تمثيلي لتأثيرات أدوية الصنف IC. I_{Na} و I_K هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

0 (زوال الاستقطاب) أو كمون العمل أثناء الراحة (الشكل 17-8). وبدلاً من ذلك فهي تطيل فترة العصيان الفعالة. تمتلك جميع أدوية الصنف III القدرة على تحريض اضطرابات نظم قلبية.


تطيل أدوية الصنف III عود الاستقطاب الطور (3) بدون أن تبدل الطور (0)
0 ميلي فولط
الطور (0)
بلا دواء
الطور (3)
-85 ميلي فولط
فترة العصيان الفعالة
خارج الغشاء
الغشاء
داخل الغشاء
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Na^+
Na^+
تيارات انبساطية
Ca^{2+}
K^+
K^+
K^+
K^+
تيارات كمون العمل
يحصر الأميودارون و dofetilide والسوتالول قنوات البوتاسيوم

الشكل 8.17
مخطط تمثيلي لتأثيرات أدوية الصنف III. I_{Na} و I_K هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

A. أميودارون Amiodarone

1. **الأفعال:** يحتوي الأميودارون على اليود، ويشبه الثيروكسين بنيوياً، وله تأثيرات معقدة: فهو يبدي أفعال الأصناف الأربعة I و II و III و IV. ويكون تأثيره السائد إطالة مدة كمون العمل وطور العصيان. يمتلك الأميودارون فعلاً مضاداً للخناق، بالإضافة لفعالية مضادة لاضطراب النظم.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يعد الأميودارون فعالاً في معالجة اللانظميات التسرعية فوق البطينية والبطينية الشديدة والمعندة. وبالرغم من تأثيراته الجانبية فإنه الدواء المضاد للانظميات الأكثر استعمالاً.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص على نحو غير تام بعد إعطائه الفموي. وله عمر نصفي طويل (على غير المعتاد) يبلغ عدة أسابيع. ويتوزع في النسيج الشحمي بشكل كبير. إن التأثيرات السريرية الكاملة قد لا تتحقق قبل ستة أسابيع من بدء المعالجة.

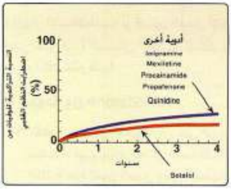
4. **التأثيرات الضائرة:** يبدي الأميودارون تأثيرات سمية متنوعة. فبعد الاستعمال طويل الأمد يبدي أكثر من نصف المرضى المعالجين به تأثيرات جانبية شديدة لدرجة تدفع إلى إيقافه. إلا أن استعمال جرعات صغيرة يقلل من السمية ويحافظ في الوقت نفسه على الفعالية. من التأثيرات الأكثر شيوعاً: تليف خلالي رئوي، عدم تحمل هضمي، رعاش، هزع، دوخة، قصور أو فرط نشاط الدرق، سمية كبدية، حساسية ضوئية، اعتلال كلوي، ضعف عضلي، ازرقاق الجلد بسبب تراكم اليود فيه. وكما أشير أعلاه مبكراً فإن التجارب السريرية الحديثة أظهرت أن جرعة الأميودارون لا تنقص من وقوع الموت المفاجئ ولا تطيل البقيا عند مرضى قصور القلب.

B. Sotalol

على الرغم من كونه من أدوية الصنف III إلا أنه يمتلك فعالية قوية حاصرة لبيتا. لقد تم إثبات حاصرات بيتا تنقص الوفيات المترافقة مع احتشاء العضلة القلبية الحاد.

1. **الأفعال:** السوتالول يحصر تيار خروج البوتاسيوم السريع—التيار المعروف بالمقوّم المتأخر Delayed Rectifier. هذا الحصار يطيل كلا من عود الاستقطاب ومدة كمون العمل، مما يطيل فترة العصيان الفعالة.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تستعمل حاصرات بيتا على المدى الطويل لإنقاص معدل حدوث الموت المفاجئ بعد احتشاء العضل القلبية الحاد. تمتلك حاصرات بيتا قدرة معتدلة على تثبيط الضربات المنتبذة وإنقاص حاجة العضلة القلبية من الأكسجين. ولها تأثيرات قوية مضادة للرجفان، وخاصة في العضلة القلبية ناقصة التروية. لقد كان السوتالول أكثر فعالية في الوقاية من نكس اللانظميات وتقليل الوفيات، من Imipramine و Mexiltine و Procainamide و Propafenone والكوينيدين، عند المصابين بتسرع القلب البطيني المستمر (الشكل 17-9).



الشكل 9.17
مقارنة السوتالول مع أدوية ست أخرى فيما يتعلق بالوفيات الناجمة عن اللانظميات القلبية

3. **الاستعمالات العلاجية:** للسوتالول أيضاً المعدل الأقل من التأثيرات الضائرة الحادة أو طويلة الأمد. وكما هي حال جميع الأدوية التي تسبب إطالة QT فإن متلازمة الدوران حول نقطة هي تأثير ضائر جداً وخطير، ويشاهد بشكل نموذجي في 3-4 بالمئة من المرضى.

Dofetilide .C

يمكن استعمال الدوفيتيلايد كخط علاجي أول مضاد لاضطراب النظم عند المصابين برجفان أذيني مستمر وفشل قلبي، أو عند المصابين بداء الشريان التاجي (CAD) مع ضعف وظيفة البطين الأيسر. وبسبب احتمال تحريضه لاضطراب النظم فإن البدء به محصور في مرضى المشافي ويصفه فقط أولئك الذين تلقوا تدريباً نوعياً. إلى جانب الأميودارون ومحصرات بيتا، فإن Dofetilide هو الدواء الوحيد المضاد لاضطراب النظم الموصى به من قبل الخبراء لمعالجة الرجفان الأذيني عند طيف واسع من المرضى. عمره النصفي يبلغ عشر ساعات. يطرح في البول، ويبقى منه ثمانون بالمئة بدون تبدل وعشرون بالمئة تكون بشكل عاطل أو مستقلبات ذات فعالية أصغرية.

VI. أدوية الصنف IV المضادة لاضطراب النظم القلبي

هي أدوية حاصرة لقنوات الكالسيوم (ص 223). إنها تنقص التيار الداخل المحمول مع الكالسيوم مما ينقص سرعة الطور الرابع لنزع الاستقطاب العفوي. كما تبطئ أيضاً التوصيل في الأنسجة التي تعتمد على تيار الكالسيوم كالعقدة الأذينية البطينية (الشكل 17-10). على الرغم من وجود قنوات الكالسيوم المعتمدة على الفولتاج في أنسجة مختلفة فإن التأثير الرئيسي لحاصرات قنوات الكالسيوم هو على العضلات الملساء الوعائية والقلب.

Diltiazem and verapamil .A

يبدي الفيراباميل فعلاً على القلب أكبر من فعله على العضلات الملساء الوعائية. أما nifedipine، وهو حاصر قنوات الكالسيوم ويستعمل في معالجة ارتفاع الضغط (ص 223)، فيبدي تأثيراً أقوى على العضلات الملساء الوعائية من تأثيره على القلب. وأما ديلتيازيم فله أفعال متوسطة بينهما.

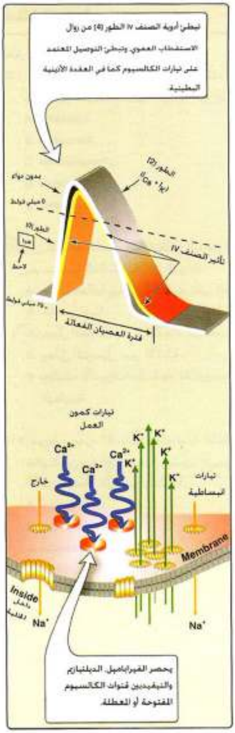
1. **الأفعال:** يدخل الكالسيوم إلى الخلايا عن طريق قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولتاج وقنوات الكالسيوم المعتمدة على المستقبل التي يتم التحكم لها من خلال ارتباط المقلدات Agonists (مثل الكاتيكولامينات) بالمستقبلات الغشائية. إن حاصرات قنوات الكالسيوم مثل الفيراباميل والديلتيازيم هي أكثر فعالية ضد القنوات الحساسة على الفولتاج مسببة بذلك تناقص الدخول البطيء للكالسيوم الذي يحرض تقلص العضلة القلبية. يرتبط الفيراباميل والديلتيازيم فقط بقنوات الكالسيوم المفتوحة والمنزوعة الاستقطاب مما يمنع عود الاستقطاب حتى ينفك الدواء عن القناة. ولذلك توصف هذه الأدوية بأنها معتمدة على الاستعمال Use-dependent. أي أن فعلها الحاصر يكون أكثر فعالية عندما ينبض القلب بسرعة، لأنه في القلب ذي النبض الطبيعي تحتاج قنوات الكالسيوم إلى زمن لعود الاستقطاب بينما ينفك الدواء من القناة قبل النبض التوصيلي التالي. وبإنقاص تيار الكالسيوم الداخل، يبطئ كل من الفيراباميل والديلتيازيم التوصيل ويطيلان مدة العصيان الفعالة في الأنسجة التي تعتمد على تيارات الكالسيوم، كالعقدة

الأذينية البطينية. ولذلك فإن هذه الأدوية فعالة في معالجة اللانظميات التي يجب أن تجتاز الأنسجة القلبية معتمدة على الكالسيوم.

2. **الاستعمالات العلاجية**: يعتبر الفيراباميل والديلتيازيم أكثر فعالية في معالجة اللانظميات الأذينية منها في البطينية. إنها تفيد أيضاً في معالجة تسرع القلب فوق البطيني وفي إنقاص سرعة البطين في الرفرفة والرجفان الأذينيين. أيضاً، تستعمل هذه الأدوية في معالجة فرط ضغط الدم والخناق.

3. **الحرائك الدوائية**: يمتص الفيراباميل والديلتيازيم بعد إعطائهما الفموي. يستقلب الفيراباميل بشكل كبير في الكبد، لذلك يجب الانتباه عند إعطائه للمصابين بخلل في الوظيفة الكبدية.

4. **التأثيرات الضائرة**: للفيراباميل والديلتيازيم تأثيرات سلبية على التقلص العضلي ولذلك يمنع استعمالهما عند من لديهم وظيفة قلبية متدنية. يسبب كلا الدوائين أيضاً انخفاض ضغط الدم بسبب التوسع الوعائي المحيطي—وهو تأثير مفيد في معالجة ارتفاع الضغط.


تبطئ أدوية الصنف IV الطور (4) من زوال
الاستقطاب العفوي، وتبطئ التوصيل المعتمد
على تيارات الكالسيوم كما في العقدة الأذينية
البطينية
الطور (2)
$I_{Ca} + I_K$
بدون دواء
0 ميلي فولط
الطور (0)
دواء
لاحظ
تأثير الصنف IV
-70 ميلي فولط
فترة العصيان الفعالة
تيارات كمون
العمل
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Ca^{2+}
K^+
K^+
K^+
K^+
K^+
خارج
تيارات
البساطية
Membrane
Inside
داخل
الخلية
Na^+
Na^+
يحصر الفيراباميل، الديلتيازم
والنيفيديين قنوات الكالسيوم
المفتوحة أو المعطلة

الشكل 10.17
مخطط تمثيلي لتأثيرات عوامل النصف IV.
I_{Na} و I_K هي تيارات عبر الغشاء ناجمة عن حركة Na^+ و K^+ على التوالي.

VII. أدوية اللانظميات الأخرى

A. Digoxin

الديجوكسين يقصر فترة العصيان في الخلايا العضلية القلبية الأذينية والبطينية، بينما يطيل فترة العصيان الفعالة وينقص سرعة التوصيل في العقدة الأذينية البطينية. يستعمل الديجوكسين لضبط سرعة الاستجابة البطينية في الرفرفة والرجفان الأذينين. يسبب الديجوكسين بتراكيزه السمية ضربات بطينية متنبذة قد تسبب تسرعاً قلبياً بطينياً ورجفاناً بطينياً. (تعالج هذه اللانظميات عادة بالليدوكاين والفينيتوين.)

B. Adenosine

الأدينوسين هو نيكليوزيد طبيعي. ولكنه بجرعاته العالية ينقص سرعة التوصيل القلبي، فيطيل طور العصيان وينقص التلقائية في العقدة الأذينية البطينية. يعتبر الأدينوسين بالطريق الوريدي الدواء المختار للتخلص من تسرع القلب البطيني. يمتلك سمية منخفضة، ولكنه يسبب تبيغاً flushing، وألماً صدرياً وهبوط ضغط الدم. ومدة فعله قصيرة جداً (تقريباً 15 ثانية).

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.17. مريض عمره 66 عاماً أصيب باحتشاء في عضلة القلب. أي مما يلي يعتبر معالجة ملائمة للوقاية من اضطراب النظم؟

A. Lidocaine.

B. Metoprolol.

C. Procainamide.

D. Quinidine.

E. Verapamil.

الجواب = B. تقي حاصرات بيتا مثل الميتوبرولول من اللانظميات القلبية التي تلي احتشاء عضل القلب. لا تمتلك أي من الأدوية الأخرى فعالية خاصة في الوقاية من اللانظميات بعد الاحتشاء

2.17. إن تثبيط اضطراب النظم الناجم عن عود الدخول reentry يحدث على الغالب إذا كان الدواء:

A. يمتلك فعالية محاكية للمبهم على العقدة الأذينية البطينية.

B. حاصراً لبيتا.

[✓ C.] يحوّل الحصار وحيد الاتجاه إلى حصار ثنائي الاتجاه.

D. يبطئ التوصيل عبر الأذينة.

E. يمتلك تأثيرات مشابهة للأتروبين على العقدة الأذينية البطينية.

الجواب C = تقول النظرية الحالية أن اضطراب النظم بعود الدخول ينجم عن أذية في العضلة القلبية حيث يَبطُؤ التوصيل عبر المنطقة المتضررة في اتجاه واحد فقط. إلا أن الدواء الذي يمنع التوصيل في كلا الاتجاهين عبر المنطقة المتضررة يعيق حدوث اضطراب النظم بعود الدخول. إن أدوية الصنف I من مضادات اللانظميات كالليدوكايين قادرة على إحداث حصار ثنائي الاتجاه. أما الخيارات الأخرى فلا تملك أي تأثير مباشر على اتجاه حصار التوصيل عبر عضلة القلب المتأذية.

3.17. مريض عمره 57 عاماً، عولج لديه اضطراب نظم أذيني، يشتكي حالياً من صداع، ودوخة وطنين. أي من اللانظميات التالية هي الأكثر احتمالاً لأن تسبب ذلك؟

A. Amiodarone.

B. Procainamide.

C. Propranolol.

D. Quinidine.

E. Verapamil.

الجواب D = إن اجتماع أعراض الصداع والدوخة والطنين يميز الانسمام بالكينا Cinchonism الناجم من الكينين. تملك الأدوية الأخرى تأثيرات ضائرة مميزة مختلفة عن هذه الأعراض.

4.17. امرأة عمرها 58 عاماً عولجت بشكل مزمن لتثبيط اضطراب نظم بطيني. وبعد شهرين من المعالجة اشتكت من شعور بالتعب طوال الوقت. أظهر الفحص أن ضربات القلب على الراحة كانت أبطأ بعشر ضربات بالدقيقة بالمقارنة مع الفحص السابق. كان جلدها بارداً ورطباً. تشير الاختبارات المخبرية إلى انخفاض الثيروكسين وارتفاع TSH. أي من أدوية اضطراب النظم القلبي هي الأكثر احتمالاً لأن تسبب هذه العلامات والأعراض؟

A. Amiodarone.

B. Procainamide.

C. Propranolol.

D. Quinidine.

E. Verapamil.

الجواب A = المريضة مصابة بأعراض قصور درقي والذي يترافق غالباً مع المعالجة بالأميودارون. البروبرانولول قد يبطئ القلب ولكنه لا يسبب تبدلات في وظيفة الدرق. أما أدوية اللانظميات الأخرى فليس من المحتمل أن تسبب قصوراً درقياً.

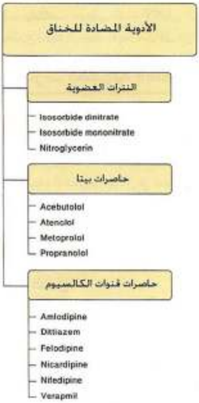
18

الأدوية المضادة للخنّاق

Antianginal Drugs

I. نظرة عامة

الخنـاق هـو ألم صـدري وصفـي ضاغط شـديد ومفاجـئ، ينتشـر إلى العنـق والفك والظهـر والذراعـين، وينتج عـن عدم كفاية الجريـان الدموي التاجـي في تأمين حاجة العضلـة القلبية من الأكسـجين، مما يؤدي للإقفار (نقص الترويـة). إن عدم التوازن بين الأكسـجين المتوفر واسـتخدامه قد ينتج خلال الجهد من تشـنج العضلات الملسـاء الوعائية، أو من انسـداد الأوعية الدموية الناجم عن التصلب العصيدي. إن نوبٍ نقص ترويـة العضلـة القلبيـة العابرة (15 ثانية إلى 15 دقيقة) لا تسـبب تموتـا خلويا كالذي يحـدث في احتشـاء العضلة القلبية. هناك ثلاثة أصنـاف من الأدوية الفعالة في معالجة المصابـين بالخناق المسـتقر، وتسـتعمل إمـا لوحدها أو بالمشـاركة: النـترات العضوية، حاصرات بيتا، وحاصرات قنوات الكالسـيوم (الشـكل 18-1). تقلـل هذه الأدوية حاجة القلب من الأكسـجين من خلال تأثيرها على ضغط الدم والعود الوريدي وسرعة القلب وقلوصيته. إن تعديل نمط الحياة وعوامل الاختطار، وخاصة إيقاف التدخين، يعد أيضاً هامـاً في معالجة الخناق. (لاحظ أن الخيارات الأخرى لمعالجة الخناق تشـمل التوسـيع الوعائي Angioplasty ومجازة الشريان التاجي).


الأدوية المضادة للخناق
النترات العضوية
Isosorbide dinitrate
Isosorbide mononitrate
Nitroglycerin
حاصرات بيتا
Acebutolol
Atenolol
Metoprolol
Propranolol
حاصرات قنوات الكالسيوم
Amlodipine
Diltiazem
Felodipine
Nicardipine
Nifedipine
Verapmil

الشكل 1.18
ملخص الأدوية المضادة للخناق.

II. أنماط الخناق Types of Angina

لخناق الصدري ثلاثة نماذج متراكبة: 1) الخناق المستقر أو النموذجي، 2) الخناق غير المستقر، 3) الخناق المتغاير أو خناق برينزميتال Prinzmetal. وهي ناجمة عن مشاركة متغايرة بين ازدياد حاجة العضلة القلبية ونقص إروائها.

A. الخناق المستقر Stable angina

هي الشـكل الأكثر شـيوعاً للخناق، ولذلك يدعى الخناق الصدري النموذجي. تتميز بشعور حارق، ثقيل، أو عاصر في الصدر. ويحدث نتيجة نقص الإرواء التاجي الناجم عن التصلب العصيدي التاجي. يصبح القلب عرضة لنقص التروية كلما زادت حاجته، كما هو الحال أثناء النشاط الفيزيائي، والاستثارة العاطفية، وأي سبب آخر يزيد من عمل القلب. يتحسن الخناق النموذجي بالراحة أو النيتروغليسرين (موسع وعائي).

B. الخناق غير المستقر Unstable angina

هو حالة تقع بين الخناق المسـتقر واحتشـاء العضلة القلبية. في الخناق غير المسـتقر تحدث الآلام الصدرية بتواتر متزايد حيث تتحرض بجهد أقل في كل مرة. لا تتحسن

الأعـراض بالراحـة أو النايتروغليسـيرين. يتطلـب الخنـاق غير المسـتقر قبولاً في المستشفى ومعالجة هجومية للوقاية من الوفاة والتطور إلى احتشاء العضلة القلبية.

C. الخناق المتغاير أو برنزميتال Prinzemetal or variant angina

هو خناق نوبي غير شـائع، يحدث على الراحة، وينجم عن تشـنج الشـريان التاجي. تحـدث الأعراض نتيجة تناقص جريان الـدم التاجي. وعلى الرغم من أن المصابين بهـذا النـوع من الخناق قد يكـون لديهم تصلب عصيدي هام في الشـرايين التاجية، إلا أن هـذه النـوب الخناقيـة لا تكون ذات علاقة مع النشـاط الفيزيائي، أو سـرعة القلب، أو ضغط الدم. عموماً، يسـتجيب خناق برنزميتال على موسعات الأوعية مثل النتروغليسرين وحاصرات قنوات الكالسيوم.

D. أشكال مختلطة من الخناق

قـد يتظاهـر مرضى الداء الإكليلي المتقدم بنوب خناقيـة أثناء الجهد والراحة، مما يقترح وجود انسداد ثابت مترافق مع خلل وظيفة البطانة الوعائية.

III. النترات العضوية Organic Nitrates

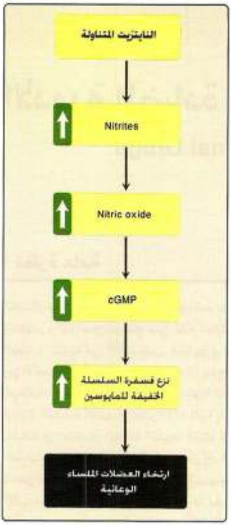
إن النايترَيـت nitrates (والنايترايـت nitrites) العضويـة المسـتعملة في معالجـة الخناق هي إسـتيرات الغليسـرول لحمضي النايتريك Nitric والنايـتروس Nitrous. وهي تختلف في تطايرهـا Volatility. فمثـلاً، آيسوسـوربايد ثنائـي النايترَيـت وأيسوسـوربايد وحيد النايترَيـت مادتـان صلبتـان في حـرارة الغرفة، ونايتروغليسـرين ذو تطاير متوسـط، وأميل نايترايت طيار بشدة. تسبب هذه الأدوية تناقصاً سريعاً في حاجة العضلة القلبية من الأوكسـيجين، يتبع ذلك تخفيف سـريع للأعراض. وهي فعالة في الخناق المسـتقر واللامستقر والمتغاير.

A. آلية الفعل

تنقص مركبات النايترَيت من تقبض الأوعية التاجية أو التشنج وتزيد الإرواء العضلي القلبي من خلال إرخائها للشرايين التاجية. كما تسبب إرخاء الأوردة فتنقص الحمل القبلي وحاجة العضلة القلبية من الأكسـجين من خلال إنقاصها للعود الوريدي إلى القلـب. إن النايترَيت العضوية مثل Nitroglycerin، الذي يعرف أيضاً بالغلايسـيرين ثلاثـي النايترَيـت، يعتقد بأنها ترخي العضلات الملسـاء الوعائية عبر تحولها داخل الخلوي إلى شـوارد نايترايت Nitrite ومن ثم إلى أكسـيد النايتريك الذي بدوره يفعل إنزيـم الغوانيـلات الحلقيـة ويزيد من cGMP. يـؤدي ارتفاع cGMP إلى نزع فسـفرة المايوسـين myosin خفيـف السلسـلة يؤدي إلى ارتخـاء العضلات الملسـاء الوعائية.

B. التأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي

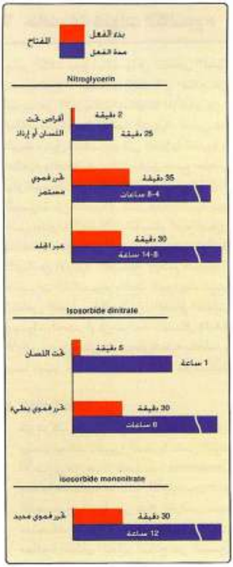
جميـع هذه الأدويـة فعالة، ولكنها تختلف في بدء فعلها وسـرعة التخلص منها. فمن أجل التخفيف السريع لأعراض النوبة الخناقية المحرضة بالجهد أو الكرب العاطفي فإن الدواء المختار هو النايتروغليسـيرين تحت اللسـان (أو الشكل الإرذاذي منه). للجرعـات العلاجية من النايتروغليسـيرين تأثيران رئيسـيان: أولاً، توسـيع الأوردة الكبـيرة وينتـج عنه تجمع الدم في الأوردة مما ينقص الحمل القبلي (العود الوريدي للقلـب) وينقـص عمل القلـب؛ ثانياً، توسـيع الأوعية التاجية فيـزداد إمداد العضلة القلبية بالدم. كما ينقص النايتروغليسـرين اسـتهلاك العضلة القلبية للأوكسيجين بسبب نقص عمل القلب.


النايتريت المتناولة
Nitrites
Nitric oxide
cGMP
نزع فسفرة السلسلة الخفيفة للمايوسين
ارتخاء العضلات الملساء الوعائية

الشكل 2.18
تأثيرات النايترايت والنايترَيت على العضلات الملساء. cGMP = غوانوزين حلقي 3′-5′ - أحادي الفُسفات.

C. الحرائك الدوائية

يختلف زمن بدء الفعل من دقيقة واحدة للنايتروغليسيرين إلى أكثر من ساعة للآيسوسوربايد وحيد النايتريت (الشكل 18-3). يحدث استقلاب كبدي هام بالمرور الأولي للنايتروغليسيرين، ولذلك من الشائع تناول الدواء إما تحت اللسان أو بواسطة لصاقة عبر الجلد من أجل تجنب الإطراح عبر ذلك الطريق. إن التوافر الحيوي الجيد للآيسوسوربايد وحيد النايتريت وطول مدة فعله يعود إلى ثباته ضد التخريب الكبدي. أما الآيسوسوربايد ثنائي النايتريت الفموي فيخضع إلى نزع نايتريت متحولاً إلى اثنين من أحادي النايتريت يمتلك كلاهما فعالية ضد الخناق.



الشكل 3.18
الوقت المطلوب لبوغ ذروة التأثير ومدة الفعل لبعض مستحضرات النايتريت العضوية.

D. التأثيرات الضائرة

الصداع هو التأثير الضائر الأكثر شيوعاً للنايتروغليسيرين ومركبات النايتريت الأخرى. يتطور الصداع عند 30-60% من المرضى الذين يتلقون معالجة متقطعة بالنايتريت ذي التأثير المديد. قد تسبب الجرعات العالية من النايتريت العضوية هبوط ضغط انتصابياً، وتبيغاً في الوجه، وتسرع القلب. يقوي السيلدينافيل Sildenafil فعل النايتريت. ولتجنب حدوث هبوط الضغط الخطير فإنه يمنع إعطاء الدوائين معاً.

E. التحمل

يتطور التحمل لأفعال النايتريت بسرعة، فتصبح الأوعية الدموية غير حساسة على توسيع الأوعية. يمكن التغلب على التحمل بترك فترة يومية خالية من النايتريت بهدف استعادة الحساسية تجاه النترات. تتراوح هذه الفترة نموذجياً بين 10-12 ساعة، وتكون عادة في الليل لأن حاجة القلب تنقص فيه. توضع لصاقات النايتروغليسيرين لمدة 12 ساعة ثم تنزع لمدة 12 ساعة أخرى. إلا إن الخناق المتغاير يسوء في الصباح الباكر، ربما بسبب الزيادة اليومية المفاجئة في الكاتيكولامينات، ولذلك يجب أن تكون الفترة الخالية من النايتريت عند هؤلاء المرضى في آخر النهار. إذا استمر الخناق على الرغم من المعالجة بالنايتريت فقد يستفيد المريض من إضافة دواء من صنف آخر.

IV. حاصرات بيتا (β) الأدرينية β- Adrenergic Blockers

تنقص حاصرات بيتا الأدرينية حاجة العضلة القلبية من الأكسجين من خلال إنقاص سرعة القلب وقوة تقلصه (ص 86). كما تثبط تفعيل القلب بحصارها لمستقبلات β_1، وتنقص عمله من خلال إنقاص سرعته وتقلصيته ونتاجه وتخفيض ضغط الدم. باستعمال حاصرات بيتا تنقص حاجة العضلة القلبية من الأوكسيجين أثناء الجهد والراحة. يعتبر البروبرانولول النموذج الرئيسي لهذا الصنف من الأدوية، ولكنه ليس انتقائياً للقلب، ولذلك يفضل استعمال حاصرات بيتا الأخرى مثل Metoprolol أو Atenolol أو Acebutolol. (لاحظ أن جميع حاصرات بيتا هي غير انتقائية بجرعاتها العالية، وقد تثبط مستقبلات β2، وهذا مهم بشكل خاص عند الربويين). إن الأدوية ذات الفعالية المحاكية للودي داخلية المنشأ (مثل Pindolol) هي ذات فعالية أقل ويجب تجنب استعمالها في الخناق. تنقص حاصرات بيتا تواتر وشدة النوب الخناقية، وهي مفيدة بشكل خاص في معالجة المصابين باحتشاء العضلة القلبية، وتبين أنها تطيل البقيا. يمكن استعمال حاصرات بيتا مع النايتريت لزيادة مدة الجهد وزيادة التحمل. ولكن يمنع استعمالها عند مرضى الربو والسكري وبطء القلب الشديد والأمراض الوعائية المحيطية والداء الرئوي المسد المزمن. (لاحظ أن من الأهمية عدم إيقاف المعالجة بحاصر بيتا على نحو مفاجئ، بل يجب أن تنقص الجرعة تدريجياً على مدى خمسة إلى عشرة أيام لتجنب حدوث الخناق الارتدادي أو ارتفاع الضغط الارتدادي.)

V. حاصرات قنوات الكالسيوم

يعتبر الكالسيوم أساسياً في التقلص العضلي. يزداد دخول الكالسيوم في نقص التروية بسبب نزع الاستقطاب الغشائي الناتج عن نقص الأكسجة، وهذا بدوره يعزز فعالية العديد من الإنزيمات المستهلكة للأدينوزين ثلاثي الفسفات ATP، وبالتالي تنفذ مخازن الطاقة وتسوء حالة نقص التروية. تحمي حاصرات قنوات الكالسيوم النسيج من خلال تثبيط دخول الكالسيوم إلى الخلايا القلبية والخلايا العضلية الملساء للوسادة الشريانية التاجية والجهازية. ولذلك فإن جميع حاصرات الكالسيوم هي موسعات شريانية تنقص توتر العضلات الملساء والمقاومة المحيطية (راجع صفحة 206 من أجل وصف آلية فعل هذه المجموعة من الأدوية). تؤثر هذه الأدوية بجرعاتها العلاجية السريرية بشكل رئيسي على مقاومة العضلات الملساء الوعائية والعضلة القلبية. (لاحظ: يؤثر الفيراباميل بدرجة رئيسية على العضلة القلبية، بينما يؤثر النيفيديبين بدرجة أكبر على العضلات الملساء في الأوعية المحيطية. ويعتبر الديلتيازيم وسطاً في تأثيره بينهما). تخفض جميع حاصرات الكالسيوم ضغط الدم، وقد تسيء لقصور القلب نتيجة تأثيرها السلبي في التقلص العضلي. (لاحظ: إن الخناق المتغاير الناتج عن التشنج العفوي للأوعية التاجية (سواء بالجهد أو في الراحة؛ الشكل 18-4) وليس عن زيادة حاجة العضلة القلبية من الأوكسجين يمكن السيطرة عليه بالنايترَيت العضوية أو حاصرات قنوات الكالسيوم؛ بينما تعتبر حاصرات بيتا مضادة للاستطباب).

Nifedipine .A

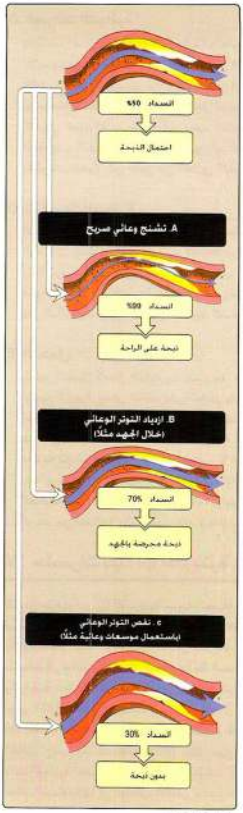
هو مركب مشتق من الدايهيدروبيريدين يعمل بشكل رئيسي كموسع وعائي شرياني، بينما يمتلك تأثيراً أصغرياً على التوصيل القلبي وسرعة القلب. تمتلك الأدوية الأخرى من هذا الصنف، Amlodipine و Nicardipine و Felodipine، خصائص قلبية وعائية مشابهة ما عدا الأملوديبين الذي لا يؤثر على سرعة القلب ونتاجه. يعطى النيفيديبين فموياً على شكل أقراص مديدة التحرر، ويخضع لاستقلاب كبدي معطياً منتجات تطرح في البول والبراز. تفيد تأثيرات النيفيديبين الموسعة للأوعية في معالجة الخناق المتغاير الناتج عن التشنج التاجي العفوي. قد يسبب النيفيدين تبيغاً، صداعاً، هبوط ضغط دموي، ووذمة محيطية، كتأثيرات جانبية لفعاليته الموسعة للأوعية. يعتبر الإمساك مشكلة بالنسبة لجميع حاصرات قناة الكالسيوم. وبما أن النيفيدين لا يمتلك فعلاً معاكساً للودي (إلا القليل ربما) فقد يسبب تسرعاً قلبياً انعكاسياً إذا كان التوسع الوعائي المحيطي ملحوظاً. (لاحظ: تم الإجماع على أنه يجب اجتناب مركبات الدايهيدروبيريدين قصيرة الأمد في داء الشريان التاجي.)

Verapamil .B

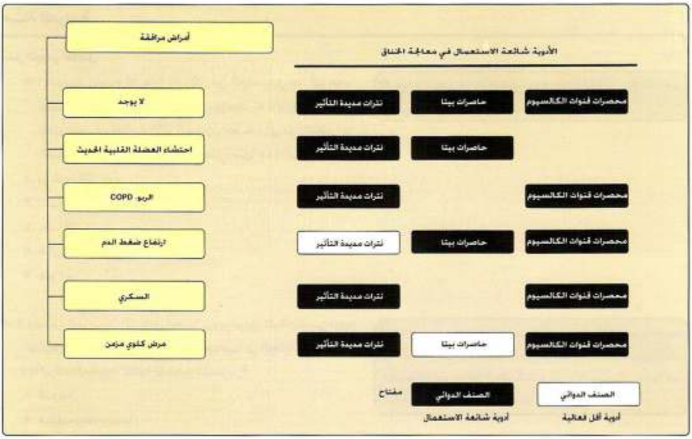
يبطئ الفيراباميل النقل من الأذينة إلى البطين مباشرة، وينقص سرعة القلب وقلوصيته وحاجته من الأوكسجين ويخفض ضغط الدم. يسبب الفيراباميل تأثيرات سلبية في التقلص العضلي أكبر من تأثيرات النيفيديبين، ولكنه أضعف منه في توسيع للأوعية. يستقلب الدواء بشكل كبير في الكبد، ولذلك يجب ضبط جرعته بحذر عندما يعطى للمصابين بخلل في الوظيفة الكبدية. يمنع استعمال الفيراباميل عند وجود انخفاض وظيفة القلب أو شذوذات في التوصيل الأذيني البطيني. يسبب هذا الدواء أيضاً الإمساك. ويجب استعماله بحذر عند المرضى الذين يتناولون الديجوكسين لأن الفيراباميل يزيد مستويات الديجوكسين.

Diltiazem .C

يمتلك الديلتيازيم تأثيرات قلبية وعائية شبيهة بالفيراباميل. فكلا الدوائين يبطئان



الشكل 4.18
يحصر جريان الدم في الشريان التاجي جزئياً بلويحات عصيدية شريانية


أمراض مرافقة
الأدوية شائعة الاستعمال في معالجة الخناق
لا يوجد
محصرات قنوات الكالسيوم
حاصرات بيتا
نترات مديدة التأثير
احتشاء العضلة القلبية الحديث
حاصرات بيتا
نترات مديدة التأثير
الربو، COPD
محصرات قنوات الكالسيوم
نترات مديدة التأثير
ارتفاع ضغط الدم
محصرات قنوات الكالسيوم
حاصرات بيتا
نترات مديدة التأثير
السكري
محصرات قنوات الكالسيوم
نترات مديدة التأثير
مرض كلوي مزمن
محصرات قنوات الكالسيوم
حاصرات بيتا
نترات مديدة التأثير
مفتاح
الصنف الدوائي
أدوية شائعة الاستعمال
الصنف الدوائي
أدوية أقل فعالية

الشكل 5.18
معالجة الخناق عند المصابين بأمراض مرافقة. COPD= الداء الرئوي المُسد المزمن

التوصيل الأذيني البطيني وينقصان سرعة إطلاق العقدة الجيبية الناظمة. ينقص الديلتيازيم سرعة القلب، ولكن على نحو أقل من الفيراباميل، وينقص أيضاً ضغط الدم، ويمكنه أن يخفف تشنج الشريان التاجي ولذلك فهو يفيد خصوصاً عند المصابين بالخناق المتغاير. يستقلب بشكل كبير في الكبد. تأثيراته الضائرة قليلة الحدوث (وهي نفس التأثيرات الضائرة لحاصرات الكالسيوم الأخرى). تداخلاته الدوائية مشابهة لتلك التي للفيراباميل.

يلخص الشكل 18-5 معالجة الخناق عند المرضى المصابين بأمراض مرافقة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.18. مريض عمره 56 عاماً يشتكي من ألم صدري بعد أي جهد مستمر. شخص له خناق عصيدي، ووصف له نايتروغليسيرين تحت اللسان لمعالجة الألم الصدري الحاد. أي من التأثيرات الضائرة التالية من المحتمل أن يعاني منها هذا المريض؟

A. فرط ضغط الدم.

B. صداع نابض.

C. بطء قلبي.

D. خلل وظيفي جنسي.

E. فقر دم.

الجواب B = بسبب النايتروغليسيرين صداعاً نابضاً عند 30-60 % من المرضى المعالجين به. الخيارات الأخرى غير صحيحة.

2.18. وصف للمريض السابق أيضاً بروبرانولول للوقاية من نوب الخناق. حاصرات بيتا لها فائدة إضافية في الوقاية من أي من التأثيرات الجانبية التالية للنايتروغليسرين؟

A. الدوخة.

B. ميتهيموغلوبينيميا.

C. الصداع النابض.

D. تسرع القلب الانعاكسي.

E. الوذمة.

الجواب D = بسبب النايتروغليسيرين تسرعاً قلبياً انعكاسياً بسبب خصائصه الموسعة للأوعية. يتم حصر هذا التعكس بالبروبرانولول. التأثيرات الأخرى إما أنها لا يمكن الوقاية منها بالبروبرانولول، أو أنها غير ناجمة عن النايتروغليسيرين (الوذمة).

3.18. مريض عمره 68 عاماً عولج بنجاح من الخناق المحرض بالجهد ولعدة سنوات. يشتكي حديثاً من صحو أثناء الليل مع ألم صدري. أي من الأدوية التالية تقي من الخناق الليلي عند هذا المريض؟

A. Amyl Nitrite.

B. نايتروغليسرين (تحت اللسان).

C. نايتروغليسرين (لصاقة عبر الأدمة).

D. Esmolol.

E. Hydralazine.

الجواب C = يمكن للصاقة النتروغليسيرين عبر الأدمة أن تعطي مستويات ثابتة دموية تدوم لأكثر من 24 ساعة. وبسبب احتمال حدوث التحمل فإنه يوصى بنزع اللصاقة بعد 8-10 ساعات للسماح بشفاء التحسس. الأميل نايتريت، نتروغليسيرين تحت اللسان والأسمولول جميعها تمتلك فترات تأثير قصيرة. يؤثر بالحقيقة الهيدرالازين نوب الخناق.

19

الأدوية المضادة لارتفاع الضغط

Antihypertensive Drugs

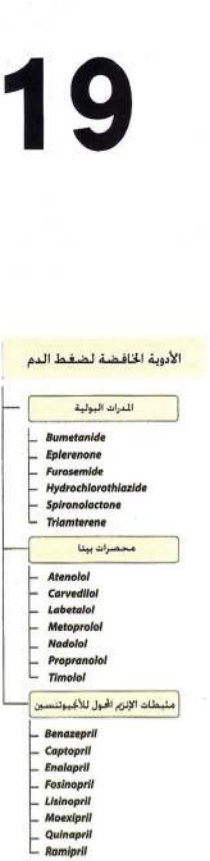
I. نظرة عامة

يعرف ارتفاع الضغط إما بارتفاع مستمر في ضغط الدم الانقباضي (SBP) أكثر من 140 ملمز أو بارتفاع الضغط الانبساطي (DBP) أكثر من 90 ملمز. ينتج ارتفاع الضغط عن ازدياد توتر العضلات الملساء الوعائية المحيطية الذي يؤدي إلى ازدياد المقاومة الشريانية وتناقص مواسعة Capacitance الجهاز الوريدي. ويكون سبب زيادة المقوية الوعائية غير معروف في معظم الحالات. إن ارتفاع الضغط اضطراب شائع جداً، ويصيب حوالي 15% من سكان أمريكا الشمالية (60 مليون شخص). وعلى الرغم أن العديد منهم يكونون بدون أعراض فإن ارتفاع الضغط المزمن—سواء الانقباضي أو الانبساطي—قد يؤدي إلى حوادث وعائية دماغية وقصور قلب احتقاني واحتشاء عضلة القلب وإصابة كلوية. ينقص وقوع المراضة والوفيات عندما يشخص ارتفاع الضغط مبكراً ويعالج بشكل ملائم. ونظراً للطبيعة المترقية لارتفاع الضغط، فإن التقرير السابع للجنة الوطنية قد صنف ارتفاع الضغط في أربعة مجموعات من حيث التدبير العلاجي، ويشمل التصنيف:

الطبيعي (SBP أقل من 120؛ DBP أقل من 80)
ما قبل ارتفاع الضغط (SBP بين 120-139؛ DBP بين 80-89)
ارتفاع الضغط مرحلة أولى (SBP بين 140-159؛ DBP بين 90-99)
ارتفاع الضغط مرحلة ثانية (SBP أعلى من 160؛ DBP أعلى من 100)

II. سببيات ارتفاع الضغط

على الرغم من أن ارتفاع الضغط قد يحدث ثانوياً لحدثيات مرضية أخرى، فإن أكثر من 90% من المرضى مصابون بارتفاع الضغط الأساسي Essential hypertension، وهو اضطراب غير معروف المنشأ يؤثر على الآلية المنظمة لضغط الدم. القصة العائلية الإيجابية تزيد من احتمال إصابة الشخص بارتفاع الضغط. معدل وقوع ارتفاع الضغط الأساسي أعلى بأربعة أضعاف في السود منه في البيض. ويصيب الذكور في متوسط العمر أكثر من الإناث في متوسط العمر. تشمل العوامل البيئية المؤهبة: أسلوب الحياة المكرب (الإجهاد النفسي)، والمدخول العالي من الصوديوم مع الغذاء، والتدخين. يلخص الشكل 19-1 الأدوية المستخدمة في علاج ارتفاع الضغط.


الأدوية الخافضة لضغط الدم
المدرات البولية
Bumetanide
Eplerenone
Furosemide
Hydrochlorothiazide
Spironolactone
Triamterene
محصرات بيتا
Atenolol
Carvedilol
Labetalol
Metoprolol
Nadolol
Propranolol
Timolol
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين
Benazepril
Captopril
Enalapril
Fosinopril
Lisinopril
Moexipril
Quinapril
Ramipril

الشكل 1.19
ملخص للأدوية الخافضة لضغط الدم.

III. آليات التحكم بضغط الدم

يتم ضبط ضغط الدم الشرياني ضمن مجال ضيق لكي يزود الأنسجة بالإرواء الكافي وفي نفس الوقت دون أن يسبب ضررا في الجملة الوعائية، خصوصاً الطبقة الشريانية الباطنة intima. يتناسب ضغط الدم الشرياني مباشرة مع ناتج ضرب نتاج القلب بالمقاومة الوعائية المحيطية (الشكل 19-2). يتم ضبط كل من نتاج القلب والمقاومة المحيطية بشكل رئيسي بواسطة آليتين متداخلتين: منعكسات مستقبلات الضغط التي يتوسطها الجهاز العصبي الودي، وجملة الرنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون (الشكل 19-3). إن معظم الأدوية الخافضة للضغط تخفض ضغط الدم عبر إنقاص نتاج القلب و/ أو بإنقاص المقاومة المحيطية.

A. مستقبلات الضغط والجهاز العصبي الودي

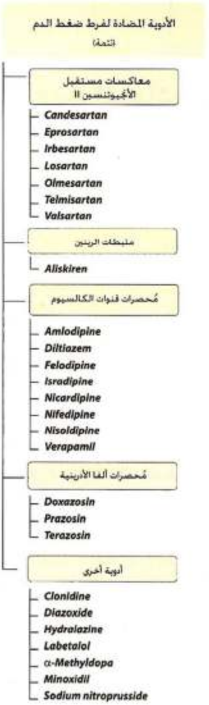
إن منعكسات مستقبلات الضغط التي يشارك فيها الجهاز العصبي الودي مسؤولة عن التنظيم السريع لضغط الدم، من لحظة إلى أخرى. ويؤدي هبوط ضغط الدم إلى قيام العصبونات الحساسة للضغط (مستقلات الضغط في قوس الأبهر والجيوب السباتية) بإرسال دفعات أقل إلى المراكز القلبية الوعائية في الحبل الشوكي، ويعزز ذلك استجابة انعكاسية تتجلى في ازدياد نتاج الودي وتناقص نتاج اللاودي إلى القلب والأوعية، مما ينتج عنه تقبض وعائي وازدياد نتاج القلب. ينتج عن هذه التغيرات ارتفاع معاوض في ضغط الدم (راجع الشكل 19-3).

B. جملة رينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون

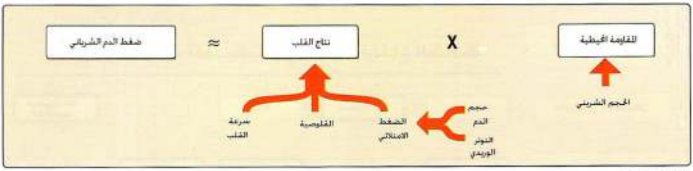
تعمل الكلية على الضبط طويل الأمد لضغط الدم من خلال تعديل حجم الدم، حيث تستجيب مستقبلات الضغط في الكلية لنقص الضغط الشرياني (وللتنبيه الودي من مستقبلات بيتا) بإطلاق إنزيم الرينين (راجع الشكل 19-3). يؤدي المدخول المنخفض للصوديوم وزيادة فقدان الصوديوم إلى زيادة إطلاق الرينين، حيث يقوم هذا الببتيداز بتحويل الأنجيوتنسينوجين إلى أنجيوتنسين I الذي يتحول إلى أنجيوتنسين II بتوسط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. الأنجيوتنسين II هو أقوى مقبض وعائي دوراني في الجسم ويقبض الشرينات والأوردة مسببا ارتفاع الضغط، ويمتلك الأنجيوتنسين II فعلاً مقبضاً وعائيا تفضيلياً على الشرينات الصادرة في الكبة الكلوية الأمر الذي يزيد الرشح الكبي. وإضافة إلى ذلك، ينبه الأنجيوتنسين II إفراز الألدوستيرون مما يزيد من عود امتصاص الصوديوم ويزيد حجم الدم، فيزداد ارتفاع الضغط أكثر. إن تأثيرات الأنجيوتنسين II هذه يتواسطها تنبيه مستقبلات angiotensin II-AT1.

IV. الاستراتيجيات العلاجية لارتفاع الضغط

إن الغاية من المعالجة الخافضة للضغط هي إنقاص المراضة والوفيات القلبية الوعائية والكلوية. إن العلاقة بين ضغط الدم واختطار الحوادث القلبية الوعائية مستمرة، حتى أن معالجة ارتفاع الضغط المعتدل ينقص الأمراض القلبية الوعائية بشكل كبير. إن الصنف الجديد المسمى (ما قبل ارتفاع الضغط Prehypertension) يقر هذه العلاقة ويؤكد الحاجة إلى إنقاص ضغط الدم لدى عموم السكان من خلال التثقيف وممارسة سلوكيات خافضة لضغط الدم. يمكن السيطرة على ارتفاع الضغط الخفيف غالبا بدواء وحيد؛ ولكن معظم المرضى يحتاجون أكثر من دواء واحد لضبط ضغط الدم لديهم. تنص التوصيات العلاجية الحالية على بدء المعالجة بمدر ثيازيدي ما لم يكن


الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم
(تتمة)
معاكسات مستقبل الأنجيوتنسين II
Candesartan
Eprosartan
Irbesartan
Losartan
Olmesartan
Telmisartan
Valsartan
مثبطات الرينين
Aliskiren
مُحصرات قنوات الكالسيوم
Amlodipine
Diltiazem
Felodipine
Isradipine
Nicardipine
Nifedipine
Nisoldipine
Verapamil
مُحصرات ألفا الأدرينية
Doxazosin
Prazosin
Terazosin
أدوية أخرى
Clonidine
Diazoxide
Hydralazine
Labetalol
α-Methyldopa
Minoxidil
Sodium nitroprusside

الشكل 1.19 (تتمة)
ملخص للأدوية الخافضة لضغط الدم.


المقاومة المحيطية
X
نتاج القلب
≈
ضغط الدم الشرياني
الحجم الشرياني
حجم الدم
التوتر الوريدي
الضغط الامتلائي
القلوصية
سرعة القلب

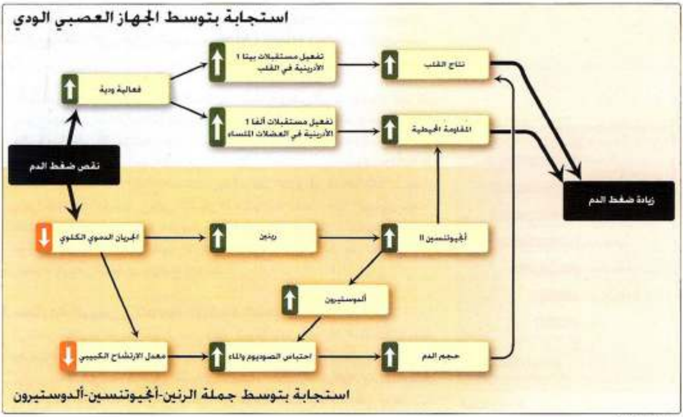
الشكل 2.19

العوامل الرئيسية المؤثرة في ضغط الدم.

هناك أسباب تدفع نحو استعمال أصناف دوائية أخرى (الشكل 19-4). إذا لم يتم ضبط ضغط الدم بشكل كاف عندئذ يضاف دواء ثان يتم اختياره بحيث تكون تأثيراته الضائرة -مع الدواء الأول- أقل ما يمكن. يضاف عادة حاصر β إذا كان الدواء الأول مدراً، أو يضاف دواء مدر إذا كان الدواء الأول من حاصرات بيتا. ويمكن إضافة موسع وعائي كخطوة ثالثة إذا فشلت الخطوتان السابقتان. كما يمكن بدء المعالجة بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين II أو حاصرات مستقبل angiotensin II-AT1 أو حاصرات قنوات الكالسيوم.

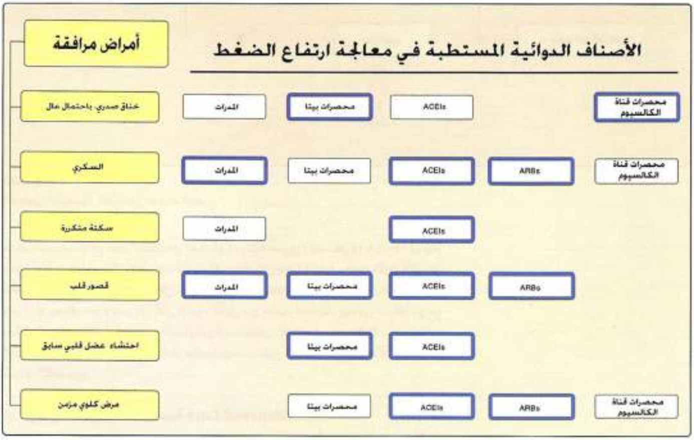
A. الرعاية الفردية المخصصة Individualized Care

تستجيب مجموعات محددة من مرضى ارتفاع الضغط على نحو أفضل لأحد


استجابة بتوسط الجهاز العصبي الودي
فعالية ودية
تفعيل مستقبلات بيتا 1 الأدرينية في القلب
تفعيل مستقبلات ألفا 1 الأدرينية في العضلات الملساء
نتاج القلب
المقاومة المحيطية
نقص ضغط الدم
زيادة ضغط الدم
الجريان الدموي الكلوي
رينين
أنجيوتنسين II
ألدوستيرون
معدل الارتشاح الكبيبي
احتباس الصوديوم والماء
حجم الدم
استجابة بتوسط جملة الرنين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون

الشكل 3.19

استجابة الجهاز العصبي الودي وجملة الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون نحو نقص الضغط.


الأصناف الدوائية المستطبة في معالجة ارتفاع الضغط
أمراض مرافقة
خناق صدري باحتمال عال
محصرات قناة الكالسيوم
ACEIs
محصرات بيتا
المدرات
السكري
محصرات قناة الكالسيوم
ARBs
ACEIs
محصرات بيتا
المدرات
سكتة مشكررة
ACEIs
المدرات
قصور قلب
ARBs
ACEIs
محصرات بيتا
المدرات
احتشاء عضل قلبي سابق
ACEIs
محصرات بيتا
مرض كلوي مزمن
محصرات قناة الكالسيوم
ARBs
ACEIs
محصرات بيتا

الشكل 4.19

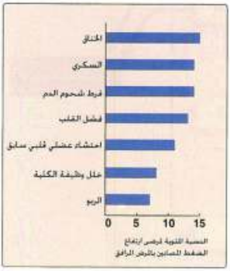
معالجة ارتفاع الضغط بوجود أمراض مرافقة. إن الأصناف الدوائية الموجودة ضمن المستطيلات الغامقة تحسن النتيجة (مثلاً في السكري أو أمراض الكلية) بغض النظر عن ضغط الدم. [ملاحظة: تعد ARBs بدائل عن ACEIs.]

ACELs = مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. ARBs = حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين.

الأصناف الدوائية أكثر من غيره، فمثلاً يستجيب المرضى السود بشكل جيد على المدرات وحاصرات قنوات الكالسيوم، ولكن المعالجة بحاصرات بيتا أو مثبطات ACE غالباً ما تكون أقل فاعلية. وعلى نحو مشابه، تفضل حاصرات قنوات الكالسيوم ومثبطات ACE والمدرات عند المسنين، بينما تكون حاصرات بيتا ومعاكسات ألفا أقل تحملاً. قد يصاحب ارتفاع الضغط وجود أمراض أخرى قد تتفاقم عند استعمال بعض خافضات الضغط، ويظهر الشكل 19-4 المعالجة المفضلة عند المصابين بارتفاع الضغط مع أمراض أخرى. في مثل هذه الحالات من المهم أن تتلاءم خافضات الضغط مع حالة المريض الخاصة. يظهر الشكل 19-5 تواتر حدوث الأمراض المصاحبة عند جمهرة المرضى المصابين بارتفاع الضغط.

B. مطاوعة المريض في المعالجة الخافضة للضغط

إن نقص مطاوعة المريض هو السبب الأكثر شيوعاً لفشل المعالجة الخافضة للضغط. وعادة ما يكون المريض المصاب بارتفاع الضغط لاعرضياً، ويُشخَّص خلال مسح روتيني وذلك قبل حدوث أذية واضحة في الأعضاء الانتهائية انتهائية. ولذلك، وبشكل عام، يتم توجيه المعالجة نحو الوقاية من عواقب المستقبلية للمرض، وليس فقط تخفيف الانزعاج الحالي للمريض. قد تتغلب التأثيرات الضائرة للمعالجة الخافضة للضغط على المنافع المستقبلية لها، فمثلاً يمكن لحاصرات بيتا أن تنقص الرغبة



الشكل 5.19

تواتر حدوث الأمراض المرافقة بين مرضى ارتفاع الضغط.

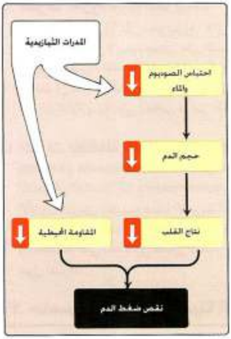
الجنسية وتحدث العنانة عند الذكور، وخصوصاً في أوسط العمر وعند المسنين. إن الخلل في الوظيفة الجنسية المحرض دوائياً قد يدفع المريض لإيقاف المعالجة. ولذلك من المهم تعزيز مطاوعة المريض من خلال اختيار النظام العلاجي بعناية بحيث ينقص التأثيرات الضائرة ويقلل عدد الجرعات المطلوبة يومياً.

V. المدرات Diuretics

يمكن استعمال المدرات كخط أول في معالجة ارتفاع الضغط ما لم تكن هناك أسباب تضطر الطبيب لاختيار دواء آخر. إن المعالجة بجرعة منخفضة من المدرات مأمونة وفعالة في الوقاية من السكتة واحتشاء عضلة القلب وقصور القلب الاحتقاني وجميعها أمراض يمكن أن تسبب الوفاة. تقترح المعطيات الحديثة بأن المدرات تتفوق على حاصرات بيتا عند المسنين.

A. المدرات الثيازيدية Thiazide Diuretics

إن جميع المدرات فعالة في معالجة ارتفاع الضغط ولكن الثيازيدات هي الأكثر استعمالاً.



الشكل 6.19
أفعال المدرات الثيازيدية.

1. **الأفعال:** المدرات الثيازيدية، مثل هيدروكلوروثيازيد Hydrochlorothiazide، تخفض ضغط الدم حيث تسبب زيادة إطراح الصوديوم والماء، ويسبب هذا تناقص الحجم خارج الخلوي مما يؤدي إلى نقص نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي (الشكل 6-19). ومع المعالجة المديدة يعود حجم البلازما إلى طبيعته، ولكن تنقص المقاومة المحيطية. تستعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم غالباً مع الثيازيدات.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تنقص المدرات الثيازيدية من ضغط الدم بوضعيتي الوقوف والاستلقاء، ونادراً ما يحدث هبوط ضغط دم انتصابي إلا عند المسنين الذين يعانون من نفاد الحجم. إن هذه الأدوية تعاكس احتباس الصوديوم والماء الذي يحدث في سياق المعالجة بالأدوية الأخرى الخافضة للضغط (كالهيدرالازين). ولذلك تعد الثيازيدات مفيدة في المعالجة المشتركة مع مختلف خافضات الضغط الأخرى مثل حاصرات بيتا ومثبطات ACE وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين والمدرات الحافظة للبوتاسيوم. تفيد المدرات الثيازيدية بشكل خاص في معالجة المرضى المسنين والسود، بينما تكون غير فعالة عند المصابين بقصور كلوي (عندما تكون تصفية الكرياتينين أقل من 50 ل/د) حيث قد تكون مدرات العروة ضرورية عند هؤلاء المرضى.

3. **الحرائك الدوائية:** المدرات الثيازيدية فعالة فموياً، وتختلف سرعة امتصاصها وإطراحها بشكل كبير، ولكن لا يتفوق أحدها على الآخر بشكل واضح. إن جميع المدرات الثيازيدية تعمل كلجائن Legands في جهاز إفراز الحمض العضوي في النفرون، وبذلك يمكن أن تنافس حمض البول على الإطراح.

4. **التأثيرات الضائرة:** تحرض المدرات الثيازيدية حدوث نقص بوتاسيوم الدم وفرط حمض البول في الدم عند سبعين بالمئة من المرضى، وفرط سكر الدم عند عشرة بالمئة. وقد يحدث أيضاً نقص مغنيزيوم الدم. وتجب مراقبة مستويات بوتاسيوم المصل بشكل وثيق عند المرضى المؤهبين للإصابة باللانظميات (وخصوصاً المصابين بضخامة البطين الأيسر أو المرض القلبي الإقفاري أو القصور القلبي المزمن) وهؤلاء الذين يتناولون المدرات الثيازيدية مع الديجوكسين في نفس الوقت.

B. مدرات العروة Loop Diuretics

تعمل مدرات العروة على نحو سريع، حتى عند المرضى الذين يعانون من سوء وظيفة الكلية أو الذين لا يستجيبون على المدرات الثيازيدية أو المدرات الأخرى. تسبب مدرات العروة نقص المقاومة الوعائية الكلوية وازدياد الجريان الدموي الكلوي. [لاحظ أن مدرات العروة تزيد من محتوى البول من شوارد الكالسيوم، بينما تعمل المدرات الثيازيدية على إنقاص تركيز الكالسيوم في البول.]

C. المدرات الحافظة للبوتاسيوم Potassium-sparing diuretics

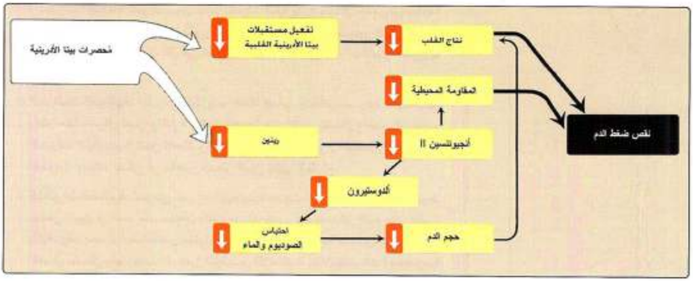
Amiloride و Triamterene هما مثبطان للنقل البشروي للصوديوم في آخر النبيبات القاصية والجامعة. أما Spironolocatone و Eplerenone فهما من معاكسات مستقبل الألدوستيرون. وجميع هذه الأدوية الأربعة تنقص فقدان البوتاسيوم في البول. Spironolocatone يمتلك فائدة أخرى هي إيقاف إعادة التشكيل القلبي cardiac remodeling التي تحدث في قصور القلب. (الفصل 22، ص 257 يتضمن مناقشة كاملة حول المدرات.)

VI. حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينية

يوصى حالياً باستعمال حاصرات بيتا كخط أول في معالجة ارتفاع الضغط وذلك عند وجود مرض آخر مصاحب (الشكل 19-4) - مثلا، قصور القلب. وتعتبر هذه الأدوية ناجعة ولكن هناك بعض الموانع لاستعمالها.

A. الأفعال

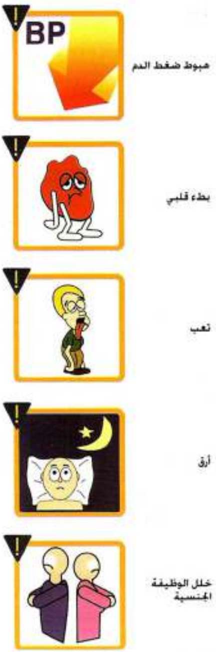
تنقص حاصرات بيتا ضغط الدم بشكل رئيسي عبر إنقاص النتاج القلبي (الشكل 19-7). كما تنقص أيضاً النتاج الودي من الجهاز العصبي المركزي، وتثبط إطلاق الرينين من الكليتين، فتنقص تشكل الأنجيوتنسين II وافراز الألدوستيرون. إن حاصر بيتا النموذجي هو Propranolol الذي يعمل على مستقبلات β_1 و β_2. تعتبر حاصرات بيتا الانتقائية لـ β_1 مثل Metoprolol و Atenolol من بين حاصرات بيتا الأكثر استعمالاً. يمكن إعطاء حاصرات β_1 الانتقائية بحذر لمرضى ارتفاع الضغط المصابين أيضاً



الشكل 7.19

أفعال العوامل الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينية.

بالربو، حيث يعتبر يمنع استعمال البروبرانولول لديهم نتيجة حصاره لمستقبلات β2 التي تتوسط توسع القصبات (راجع ص 220 لمناقشة حاصرات بيتا). يجب توخي الحذر عند استعمال حاصرات بيتا لدى المصابين بقصور قلب حاد أو داء وعائي محيطي.



الشكل 8.19
بعض التأثيرات الضائرة لحاصرات بيتا.

B. الاستعمالات العلاجية

1. **الفئات السكانية المصابة بارتفاع الضغط:** حاصرات بيتا فعالة في معالجة ارتفاع الضغط عند البيض أكثر من السود، وعند الشباب أكثر من المسنين. [لاحظ أن الحالات التي لا يشجع فيها استعمال حاصرات بيتا (كالداء الرئوي المسد المزمن، وقصور القلب الاحتقاني المزمن، والداء الوعائي المحيطي الساد العرضي الشديد) هي أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى السكري.]

2. **مرضى ارتفاع الضغط المصابين بأمراض مرافقة:** تفيد حاصرات بيتا في معالجة الحالات التي قد تترافق مع ارتفاع الضغط مثل تسرع القلب فوق البطيني، والاحتشاء السابق في عضلة القلب، والخناق الصدري، وفشل القلب المزمن، وصداع الشقيقة.

C. الحرائك الدوائية

حاصرات بيتا فعالة بالطريق الفموي. يخضع البروبرانولول لاستقلاب مرور أولي واسع وشديد التغير. قد تحتاج حاصرات بيتا عدة أسابيع لتظهر كامل تأثيراتها.

D. التأثيرات الضائرة

1. **التأثيرات الشائعة:** قد تسبب حاصرات بيتا بطء القلب وتأثيرات جانبية عصبية مركزية مثل التعب والنعاس والأرق والإهلاسات، وقد تسبب هذه الأدوية هبوط ضغط الدم (الشكل 19-8). قد تنقص حاصرات بيتا الرغبة الجنسية وتسبب العنانة. [ملاحظة: خلل الوظيفة الجنسية المحرض دوائياً قد ينقص بشكل كبير من مطاوعة المريض.]

2. **تبدلات في شحوم الدم:** قد تسبب حاصرات بيتا اضطراباً في استقلاب الشحوم، فتنقص من كوليستيرول البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) وتزيد الشحوم الثلاثية في البلازما.

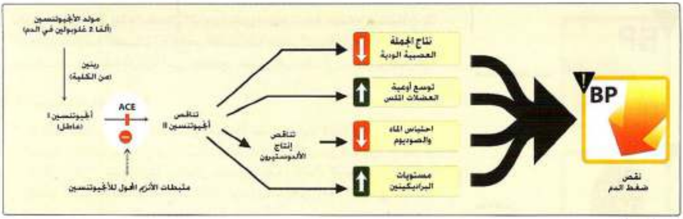
3. **سحب الدواء:** قد يسبب السحب المفاجئ حدوث خناق صدري، واحتشاء عضلة قلبية، وحتى الموت المفاجئ عند مرضى نقص التروية القلبية. ولذلك يجب أن تسحب المعالجة الحاصرة لبيتا تدريجياً (على مدى 2-3 أسابيع) عند المرضى المصابين بارتفاع الضغط والداء القلبي الإقفاري.

VII. مثبطات ACE

يوصى باستعمال مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مثل Enalapril و Lisinopril، عندما يوجد ما يمنع من استعمال أدوية الخط العلاجي الأول المفضلة (المدرات أو حاصرات بيتا) أو عندما تكون غير فعالة. وبالرغم من الاستعمال الواسع لمثبطات ACE فإنه من غير الواضح ما إذا كان استعمالها يزيد من اختطار أمراض كبرى أخرى.

A. الأفعال

تعمل مثبطات ACE على إنقاص ضغط الدم من خلال إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية بدون أن تسبب زيادة انعكاسية في نتاج القلب أو سرعته أو قلوصيته. تحصر هذه الأدوية إنزيم ACE الذي يشطر الأنجيوتنسين I ليشكل الأنجيوتنسين II


مولد الأنجيوتنسين
(ألفا 2 غلوبولين في الدم)
رينين
(من الكلية)
أنجيوتنسين I
(عاطل)
ACE
تناقص
أنجيوتنسين II
تناقص
إنتاج
الألدوستيرون
مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين
نتاج الجملة
العصبية الودية
توسع أوعية
العضلات الملس
احتباس الماء
والصوديوم
مستويات
البراديكينين
BP
نقص
ضغط الدم

الشكل 9.19
تأثيرات مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

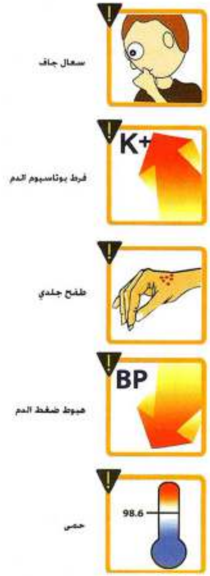
(المقبض الوعائي الفعال؛ الشكل 19-9). إن هذا الإنزيم المحول مسؤول أيضاً عن تدرك البراديكينين. أما مثبطات هذا الإنزيم فتنقص مستويات الأنجيوتنسين II وتزيد مستويات البراديكينين. ويحدث التوسع الوعائي نتيجة للتأثيرات المشتركة لنقص التقبض الوعائي الناجم عن تناقص مستويات الأنجيوتنسين II وللتأثير الموسع الوعائي القوي للبراديكنين المرتفع. تنقص مثبطات ACE مستويات الأنجيوتنسين II في الدوران مما يؤدي إلى نقص إفراز الألدوستيرون والذي بدوره يسبب تناقص احتباس الصوديوم والماء.

B. الاستعمالات العلاجية

على نحو مشابه لحاصرات بيتا، تكون مثبطات ACE أكثر فعالية عند مرضى ارتفاع الضغط البيض والشباب. ولكن عندما تستعمل مثبطات ACE مع المدرات فإن فعاليتها تصبح مماثلة بين المرضى السود والبيض المصابين بارتفاع الضغط. وباستعمالها مع حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين فإن مثبطات ACE تبطئ تطور اعتلال الكلية السكري وتنقص بيلة الألبومين. كما أن مثبطات ACE فعالة أيضاً في تدبير قصور القلب المزمن. وتعتبر مثبطات ACE علاجاً قياسياً في تدبير المرضى المصابين باحتشاء عضلة القلب، حيث يبدأ إعطاؤها بعد 24 ساعة من نهاية الاحتشاء.

C. التأثيرات الضائرة

تشمل: سعالاً جافاً، وطفحاً، وحمى، وتبدلاً في الذوق، وهبوط ضغط الدم (في حالات نقص الحجم)، وفرط بوتاسيوم الدم (الشكل 19-10). يحدث السعال الجاف عند حوالي 10% من المرضى ويعتقد أنه ناجم عن ازدياد مستويات البراديكينين في الشجرة الرئوية. وتجب مراقبة مستويات البوتاسيوم، ويمنع إعطاء مستحضرات البوتاسيوم (أو أطعمة غنية به) أو المدرات الحافظة للبوتاسيوم. الوذمة الوعائية نادرة الحدوث ولكنها ارتكاس محتمل ومهدد للحياة وقد تكون ناتجة أيضاً عن ازدياد مستويات البراديكنين. ونظراً لخطر حدوث الوذمة الوعائية والغشي المتعلق بالجرعة الأولى فيمكن إعطاء الجرعة الأولى من مثبطات ACE في مكتب الطبيب مع المراقبة الوثيقة. قد يحدث قصور كلوي عكوس عند المرض المصابين بتضيق شديد ثنائي الجانب في الشريان الكلوي. إن مثبطات ACE سامة للجنين ويجب عدم استعمالها عند النساء الحوامل.


سعال جاف
K+
فرط بوتاسيوم الدم
طفح جلدي
BP
هبوط ضغط الدم
98.6
حمى

الشكل 10.19
بعض التأثيرات الضائرة لمثبطات ACE.

VII. معاكسات مستقبل الأنجيوتنسين II

تعتبر حاصرات مستقبل الأنجيوتنسين II (اختصاراً ARBs) أدوية بديلة عن مثبطات

ACE. وهي تحصر مستقبلات AT1. الدواء النموذجي لها هو اللوسارتان Losartan؛ وفي الوقت الحالي توجد ستة أدوية من ARBs. أفعالها الفارماكولوجية شبيهة بمثبطات ACE حيث تحدث توسعاً شريانياً ووريدياً وتحصر إفراز الألدوسترتون، وبالتالي تخفض ضغط الدم وتنقص احتباس الماء والصوديوم. وهذه الأدوية لا تزيد مستويات البراديكينين. ARBs تنقص السمية الكلوية عند السكريين، مما يجعلها أدوية مفضلة عند السكريين المصابين بارتفاع الضغط. تأثيراتها الضائرة شبيهة بتأثيرات مثبطات ACE، على الرغم من أن اختطار السعال والوذمة الوعائية أقل بكثير. وهي أدوية سامة للجنين. [تمت مناقشة معاكسات مستقبل الأنجيوتنسين على نحو كامل الفصل 18.]

IX. مثبطات الرينين

تم طرح الأليسكيرين aliskiren، المثبط الانتقائي للرينين، كدواء خافض للضغط. يثبط هذا الدواء الرينين بشكل مباشر وبذلك يؤثر بشكل باكر في جملة الرينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون بالمقارنة مع مثبطات ACE، أو ARBs. وهو يخفض ضغط الدم بنفس فعالية ARBs ومثبطات ACE والثيازيدات، كما يمكن مشاركته مع خافضات الضغط الأخرى كالمدرات ومثبطات ACE و ARBs وحاصرات قناة الكالسيوم. يمكن أن يسبب الدواء الإسهال وخاصة بالجرعات العالية، وقد يسبب السعال والوذمة الوعائية ولكن بدرجة أقل من ومثبطات ACE. يمنع إعطاء الدواء خلال الحمل. إن مشاركة الجرعات الأعظمية من الأليسكيرين مع الفالسارتان تنقص ضغط الدم أكثر مما تفعله الجرعة الأعظمية لكل دواء على حدة، ولكن ليس أكثر مما نتوقعه من معالجة بدوائين من مجوعتين مختلفتين. يحدث فرط بوتاسيوم الدم بشكل أكثر شيوعاً عند المرضى الذين يتناولون الأليسكيرين مع الفالسارتان.

X. حاصرات قناة الكالسيوم

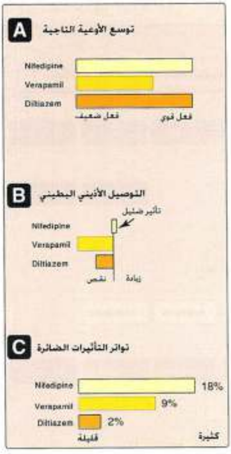
يوصى باستعمال حاصرات قناة الكالسيوم في الحالات التي يمنع فيها استعمال أدوية الخط الأول أو تكون غير فعالة. وهي أدوية فعالة في معالجة ارتفاع الضغط عند المرضى المصابين بالخناق والسكري. يجب اجتناب الجرعات العالية من حاصرات الكالسيوم قصيرة الأمد لأنها تزيد من اختطار احتشاء عضلة القلب بسبب التوسع الوعائي المفرط ومنعكس تنبيه القلب الواضح.

A. أصناف حاصرات قناة الكالسيوم

تقسم حاصرات قناة الكالسيوم إلى ثلاثة أصناف كيميائية، ويمتلك كل منها خصائص حرائكية دوائية مختلفة واستطبابات سريرية مختلفة (الشكل 11-19).

1. **مركبات الدايفينيل ألكيلامين Diphenylalkylamines**: الفيراباميل هو الدواء المستعمل الوحيد من هذه المجموعة في أمريكا الشمالية. وهو الأقل انتقائية من باقي حاصرات قناة الكالسيوم ويمتلك تأثيرات هامة على كل من القلب والخلايا العضلية الملساء الوعائية. ويستعمل في معالجة الخناق وتسرع القلب فوق البطني وصداع الشقيقة.

2. **البنزوثيازيبينات Benzothiazeines**: الديلتيازيم هو الدواء الوحيد المستعمل من هذه المجموعة في أمريكا الشمالية، ويؤثر (على نحو مشابه للفيراباميل) على الخلايا القلبية والعضلية الملساء الوعائية، ولكن تأثيراته السلبية على التقلص العضلي القلبي أقل وضوحاً بالمقارنة مع الفيراباميل. يمتلك الديلتيازيم تأثيرات جانبية مقبولة.



الشكل 11.19
أفعال حاصرات قناة الكالسيوم.

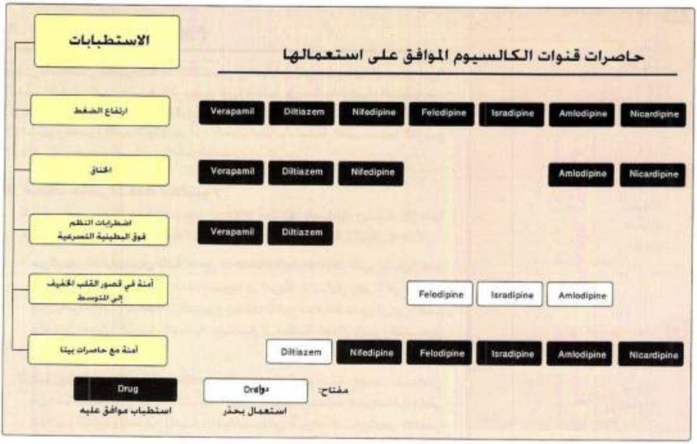
3. **الدايهيدروبيريدينات Dihydropyridine**: يشمل هذا الصنف من حاصرات قناة الكالسيوم النيفيديبين كجيل أول، وخمسة عوامل من الجيل الثاني لمعالجة الأمراض القلبية الوعائية وهي: Amlodipine و Felodipine و Isradipine و Nicardipine و Nisoldipine. وتختلف أدوية الجيل الثاني من حيث حرائكها الدوائية واستعمالاتها المعتمدة وتداخلاتها الدوائية. تمتلك جميع مركبات الدايهيدروبيريدين ألفة نحو قنوات الكالسيوم الوعائية أكبر من ألفتها نحو قنوات الكالسيوم القلبية، ولذلك فهي تفضل في معالجة ارتفاع الضغط. تتميز بعض الأدوية الأحدث مثل الأملوديبين والنيكارديبين بقلة تداخلها مع الأدوية القلبية الوعائية الأخرى كالديجوكسين والوارفارين التي غالباً ما تستعمل بالمشاركة مع حاصرات الكالسيوم.

B. الأفعال

يلعب تركيز الكالسيوم داخل الخلية دوراً هاماً في المحافظة على توتر العضلات الملساء وتقلص العضلة القلبية. يدخل الكالسيوم إلى الخلايا العضلية عبر قنوات الكالسيوم الحساسة على الفولطاج، ويحرض ذلك إطلاق الكالسيوم من الشبكة الهيولية العضلية والميتوكوندريا مما يزيد أيضاً من مستويات الكالسيوم في الهيولى. إن معاكسات قناة الكالسيوم تحصر دخوله من خلال ارتباطها بقنوات الكالسيوم من النمط L في القلب والعضلات الملساء للأوعية المحيطية والتاجية، ويسبب هذا ارتخاء في العضلات الملساء الوعائية فتتوسع الشرينات بشكل رئيسي.

C. الاستعمالات العلاجية

تمتلك حاصرات قناة الكالسيوم بشكل متأصل تأثير مدراً للصوديوم، ولذلك فلا


حاصرات قنوات الكالسيوم الموافق على استعمالها

Nicardipine	Amlodipine	Isradipine	Felodipine	Nifedipine	Diltiazem	Verapamil	الاستطبابات
■ Nicardipine	■ Amlodipine	■ Isradipine	■ Felodipine	■ Nifedipine	■ Diltiazem	■ Verapamil	ارتفاع الضغط
■ Nicardipine	■ Amlodipine			■ Nifedipine	■ Diltiazem	■ Verapamil	الخناق
					■ Diltiazem	■ Verapamil	اضطرابات النظم فوق البطينية التسرعية
	□ Amlodipine	□ Isradipine	□ Felodipine				آمنة في قصور القلب الخفيف إلى المتوسط
■ Nicardipine	■ Amlodipine	■ Isradipine	■ Felodipine	■ Nifedipine	□ Diltiazem		آمنة مع حاصرات بيتا

مفتاح: □ دواء استعمال بحذر ■ Drug استطباب موافق عليه

الشكل 12.19
بعض التطبيقات العلاجية لحاصرات قنوات الكالسيوم.

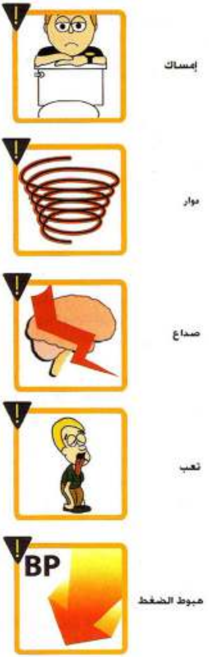
تحتاج عادة لإضافة مدر. تفيد هذه الأدوية في معالجة مرضى ارتفاع الضغط المصابين أيضا بالخناق، الربو، السكري و/أو أمراض وعائية محيطية (الشكل 19-12). يستجيب مرضى ارتفاع الضغط السود على نحو جيد على حاصرات قناة الكالسيوم.

D. الحرائك الدوائية

تمتلك غالبية هذه الأدوية أعماراً نصفية قصيرة (3-8 ساعات) بعد إعطاء الجرعة الفموية، ويجب إعطاء الدواء 3 مرات يوميا للمحافظة على ضبط جيد لارتفاع الضغط. المستحضرات ذات الإطلاق المديد متوفرة للاستعمال وتسمح بجرعات متباعدة. يملك الأملوديبين عمراً نصفياً طويلاً جداً ولا يحتاج لأن يعطى كمستحضر للإطلاق المديد.

E. التأثيرات الضائرة

يحدث الإمساك عند 10% من المرضى المعالجين بالفيراباميل. أما الدوخة والصداع والشعور بالتعب وهي أعراض ناجمة عن نقص ضغط الدم فهي أكثر شيوعاً مع الدايهيدروبيريدينات (الشكل 19-13). يجب اجتناب الفيراباميل عند المصابين بقصور القلب الاحتقاني أو الحصار الأذيني البطيني وذلك نظراً لتأثيراته السلبية على التقلص العضلي القلبي وسرعة النقل داخل عضلة القلب.



الشكل 13.19
بعض التأثيرات الضائرة لحاصرات قنوات الكالسيوم

XI. الأدوية الحاصرة لمستقبلات ألفا (α) الأدرينية

البرازوسين والدوكسازوسين والتيرازوسين هي حاصرات تنافسية لمستقبلات α_1 الأدرينية، وهي تنقص المقاومة الوعائية المحيطية وتخفض الضغط الدموي الشرياني بإرخائها للعضلات الملساء الشريانية والوريدية. تسبب هذه الأدوية تغيرات صغرى فقط في نتاج القلب والجريان الدموي الكلوي والرشح الكبي، ولذلك لا يحدث تسرع قلب مديد، ولكن يحدث احتباس للماء والملح. وقد يحدث هبوط ضغط انتصابي عند بعض الأشخاص. يستعمل Prazosin في معالجة ارتفاع الضغط الخفيف إلى المتوسط، ويعطى بالمشاركة مع البروبرانولول أو مع مدر من أجل التأثير الإضافي. قد يكون إعطاء حاصر بيتا ضروريا لإضعاف التأثير قصير الأمد لتسرع القلب الانعكاسي. إن تسرع القلب الانعكاسي والغشي المتعلق بالجرعة الأولى غالبا ما يكونان من التأثيرات الضائرة العامة (الشائعة) لهذه الأدوية. يزداد معدل حدوث قصور القلب الاحتقاني عند المرضى الذين يتناولون الدوكسازوسين لوحده بالمقارنة مع الذين يتناولون مدرا ثيازيديا لوحده. وبسبب التأثيرات الجانبية وحدوث التحمل وتوفر خافضات ضغط أكثر أمانا فمن النادر أن تستعمل حاصرات ألفا في معالجة ارتفاع الضغط. التامسولوزين هو حاصر α_1 مع اصطفائية أكبر نحو العضلية البروستاتية ويستعمل في معالجة فرط تصنع البروستات.

XII. الأدوية الحاصرة لمستقبلات ألفا وبيتا الأدرينية

لابيتولول وكارفيديلول هما دواءان يحصران كلاً من المستقبلات: α_1 و β_1 و β_2. ومع أن الكارفيديلول خافض ضغط فعال فهو يستعمل بشكل رئيسي في علاج قصور القلب، وقد تبين أنه ينقص الوفيات المتعلقة بقصور القلب.

XIII. الأدوية الأدرينية ذات الفعل المركزي

A. Clonidine

الكلونيدين هو مقلد α_2 ينقص التدفق الأدريني المركزي، ويستعمل على نحو رئيسي

في معالجة ارتفاع الضغط الذي لا يستجيب على نحو كاف للمعالجة بدوائين أو أكثر. الكلونيدين لا ينقص جريان الدم الكلوي أو الرشح الكبيبي ولذلك فهو يفيد في معالجة ارتفاع الضغط المصحوب بمرض كلوي. يمتص الكلونيدين على نحو جيد بعد إعطائه عبر الفم ويطرح عن طريق الكلية. ولكونه قد يسبب احتباس الماء والصوديوم فإنه يوصف عادة بالمشاركة مع مدر. التأثيرات الضائرة خفيفة عموماً ولكن هذا الدواء قد يسبب تركيناً وجفافاً في مخاطية الأنف. ويحدث ارتفاع الضغط الارتدادي بعد السحب المفاجئ للكلونيدين، ولذلك يجب سحبه تدريجيا إذا كان الطبيب يرغب بتبديله.

B. ألفا-ميثيل دوبا α-Methyldopa

ألفا ميثيل دوبا هو مقلد لـ α2 ويتحول مركزياً إلى ميثيل نورإبينفرين لينقص من التدفق الأدريني من الجهاز العصبي المركزي. ويؤدي هذا إلى إنقاص المقاومة المحيطية الإجمالية وتناقص ضغط الدم. وهو لا ينقص نتاج القلب ولا ينقص جريان الدم إلى الأعضاء الحيوية. ونظراً لأن جريان الدم الكلوي لا ينقص باستعمال ألفا ميثيل دوبا، فإنه يعد مفيداً بشكل خاص في معالجة ارتفاع الضغط عند المصابين بقصور كلوي. تشمل تأثيراته الجانبية الأكثر شيوعاً التركين والنعاس. كما تم استعماله عند الحوامل ذوات الضغط المرتفع.

XIV. الموسعات الوعائية Vasodilators

إن مرخيات العضلات الملساء ذات الفعل المباشر مثل Hydrolazine و Minoxidil لم تكن تستعمل كأدوية رئيسية لمعالجة ارتفاع الضغط. تفعل موسعات الأوعية من خلال إرخائها للعضلات الملساء الوعائية حيث تنقص المقاومة وبالتالي ينقص ضغط الدم. تسبب هذه الأدوية تنبيهاً انعكاسياً للقلب ينتج عنه منعكسات تنافسية من ازدياد قلوصية القلب وسرعة القلب واستهلاك الأكسجين. وقد تحرض هذه الأفعال حدوث الخناق أو احتشاء عضلة القلب أو الفشل القلبي عند الأشخاص المؤهبين. تزيد موسعات الأوعية أيضاً تركيز رينين البلازما الأمر الذي يؤدي إلى احتباس الماء والصوديوم. يمكن منع هذه التأثيرات الجانبية غير المرغوبة من خلال إعطاء مدر أو حاصر بيتا مع الموسع الوعائي.

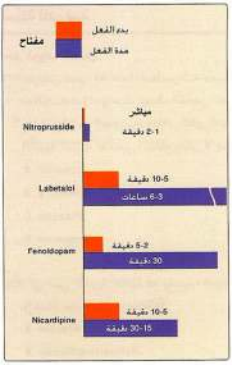
A. هيدرالازين Hydralazine

يسبب هذا الدواء توسعاً وعائياً مباشراً، حيث يؤثر بشكل رئيسي على الشرايين والشرينات، وينتج عن ذلك تناقص المقاومة المحيطية الذي يؤدي بدوره إلى ازدياد منعكس سرعة القلب ونتاجه. ويستعمل الهيدرلازين في معالجة ارتفاع الضغط معتدل الشدة. يوصف تقريبا في كل الأوقات مع حاصر بيتا مثل Propranolol (ليوازن تسرع القلب الإنعكاسي) ومدر (لينقص من احتباس الصوديوم). تنقص هذه الأدوية الثلاثة معاً نتاج القلب وحجم البلازما والمقاومة الوعائية المحيطية. إن إعطاء الهيدرالازين لوحده هو طريقة مقبولة لضبط ضغط الدم في حالات ارتفاع الضغط الحملي. من التأثيرات الضائرة: صداع، تسرع قلب، غثيان، تعرق، اضطراب نظم، وتأهب للخناق. يمكن حدوث المتلازمة الشبيهة بالذأب الحمامي بالجرعة العالية، ولكنها قابلة للعكس بإيقاف الدواء.

B. مينوكسيديل Minoxidil

يوسع المينوكسيديل أوعية المقاومة (الشرينات) ولا يؤثر في أوعية المواسعة (الوريدات). ويعطى فموياً لمعالجة ارتفاع الضغط الشديد إلى الخبيث المعند على الأدوية الأخرى. قد يكون تسرع القلب الانعكاسي واحتباس السوائل شديدين ويتطلبان مشاركة مدر

أو حاصر بيتا. يسبب المينوكسيديل احتباساً خطيراً للماء والصوديوم مما يؤدي إلى حمل حجمي مفرط، ووذمة، وقصور قلبي احتقاني. [لاحظ: تسبب المعالجة بالمينوكسيديل أيضاً فرط الأشعار Hypertrichosis (نمو شعر الجسم). يستعمل هذا الدواء الآن لمعالجة الصلع الذكري.]



الشكل 14.19
زمن الوصول إلى ذروة التأثير ومدة التأثير لبعض الأدوية المستعملة في ارتفاع الضغط الإسعافي.

XV. ارتفاع الضغط الإسعافي Hypertensive Emergency

يعتبر ارتفاع الضغط الإسعافي أمراً نادراً ولكنه مهدد للحياة، حيث يكون ضغط الدم الانبساطي أكثر من 150 ملمز (مع ضغط دموي انقباضي أكثر من 210 ملمز) ما موجودات أخرى طبيعية، أو يكون الضغط الانبساطي 130 ملمز عند شخص لديه مضاعفات موجودة سابقاً مثل الاعتلال الدماغي أو النزف الدماغي أو فشل البطين الأيسر أو التضيق الأبهري. وترمي المعالجة إلى إنقاص ضغط الدم بسرعة.

A. نتروبروسايد الصوديوم Sodium Nitroprusside

يعطى النتروبروسايد وريدياً ويسبب توسعاً وعائياً فورياً مع تسرع قلبي انعكاسي. وله القدرة على انقاص ضغط الدم عند جميع المرضى بغض النظر عن سبب ارتفاع الضغط (الشكل 19-14). يمتلك هذا الدواء تأثيراً قليلاً خارج الجملة الوعائية، ويؤثر على العضلات الملساء الشريانية والوريدية على نحو متعادل. [لاحظ: بسبب تأثيره على الأوردة أيضاً، فإنه يستطيع إنقاص الحمل القبلي القلبي.] يستقلب الدواء بسرعة (عمره النصفي دقائق) ويتطلب تسريباً مستمراً للمحافظة على فعله الخافض للضغط. كما يمتلك قليلاً من التأثيرات الضائرة فيما عدا تلك الناجمة عن هبوط الضغط بالجرعة المفرطة. ينتج عن استقلاب النتروبروسايد شوارد السيانيد، وقد يحدث التسمم بالسيانيد نادراً ويعالج بالتسريب الوريدي لثيوسلفات الصوديوم فيعطي ثيوسيانات الذي هو أقل سمية ويطرح من طريق الكلية. [لاحظ: النتروبروسايد سام إذا أعطي فموياً بسبب حلمهته إلى سيانيد.] النتروبروسايد حساس للضوء، ويجب حفظه بعيداً عن الضوء عندما يكون في محلول.

B. لابيتالول Labetalol

لابيتالول هو حاصر أدريني ألفا وبيتا، يعطى على شكل بلعة وريدية أو تسريباً وريدياً في ارتفاع الضغط الإسعافي. لا يسبب اللابيتالول تسرعاً قلبياً انعكاسياً، وله نفس موانع استعمال حاصرات بيتا اللاانتقائية. أما المحدد الرئيسي لاستعماله فهو عمره النصفي الطويل الذي يعيق معايرته السريعة (الشكل 19-14).

C. فينولدوبان Fenoldopan

هو مقلد لمستقبل D1 الدوباميني المحيطي، ويعطى تسريباً وريدياً. وخلافاً لخافضات الضغط الأخرى التي تعطى حقناً فهو يحافظ على الإرواء الكلوي أو يزيده في الوقت الذي يخفض فيه ضغط الدم. ويمكن استعماله بأمان في حالات ارتفاع الضغط الإسعافية وقد يكون مفيداً بشكل خاص عند مرضى القصور الكلوي. يمنع استعمال الدواء عند المصابين بالزرق.

D. نيكارديبين Nicardipine

هو حاصر قناة الكالسيوم، يمكن إعطاؤه تسريباً وريدياً. الجرعة الأولى 5 ملغ/سا ويمكن زيادتها إلى 15 ملغ/سا كحد أقصى. السلبية الرئيسية له في معالجة ارتفاع الضغط الإسعافي هو عمره النصفي الطويل (حوالي 8 ساعات) مما يعيق معايرته السريعة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.19 مريض عمره 45 عاماً شـخص لـه حديثاً ارتفاع الضغط، وبدأت معالجتـه بدواء واحـد بهدف إنقاص المقاومـة الوعائية المحيطية ومنع احتباس الصوديوم والماء. تطور لديه سـعال مستمر. أي من الأدوية التالية له نفس المنافع ولكن لا يسبب السعال؟

A. Losartan.
B. Nifedipine.
C. Prazosin.
D. Propranlol.

الجواب = A. السعال تأثير ضائر لمثبط ACE. اللوسارتان هو حاصر مستقبل الأنجيوتنسـين وله فائدة مشـابهة لمثبط ACE ولكنه لا يسبب السعال. الأدوية الأخرى أيضاً لا تسبب هذا التأثير الجانبي.

2.19 أي مـن الأدوية التالية قد يسـبب هبوطاً سـريعاً في ضغط الدم وإغماءً عند البدء بإعطائه؟

A. Atenolol.
B. Hydrochlorothiazide.
C. Nifedipine.
[✓ D. Prazosin.]
E. Verapamic.

الجواب = D. يسبب البرازوسين هبوط ضغط الدم بالجرعة الأولى لأنه يحصر مستقبلات α1 الأدرينية. ويتم التقليل من هذا التأثير بالبدء بمقدار ضئيل من الدواء وتقسيم الجرعة لا تمتلك الأدوية الأخرى هذا التأثير الضائر.

3.19 أي مـن الأدويـة الخافضـة للضغط يؤهب لنوبـة ارتفاع الضغط نتيجة الإيقاف المفاجئ له؟

A. Clonidine.
B. Diltiazem.
C. Enalapril.
D. Losartan.
E. Hydrochlorsthiazide.

الجـواب = A. يحدث ازدياد في الفعالية العصبيـة الودية بالإيقاف المفاجئ للكلونيديـن بعد الإعطاء المطول. وقد يحدث ارتفاع ضغط غير مسـيطر عليـه. يجـب أن يفطم المريض ببـطء عـن الكلونيدين بينما يتـم البدء بخافضات الضغط الأخرى. الأدوية الأخرى لا تسبب المرونة هذه الظاهرة.

4.19 مريـض عمـره 48 عامـاً عولج بنجاح بمـدر ثيازيدي لمدة خمس سـنوات. ازداد ضغـط الدم لديه خلال الأشـهر الثلاثة الماضية، فأعطي معالجة دوائية إضافية. اشـتكى من عدة حالات من عدم القدرة على النعوظ، وكذلك لم يعد يستطيع إتمام ثلاث مباريات من التنس. ما هو خافض الضغط الثاني الذي تمت إضافته؟

A. Captopril.
B. Losartan.
C. Minoxidil.
D. Metoprolol.
E. Nifedipine.

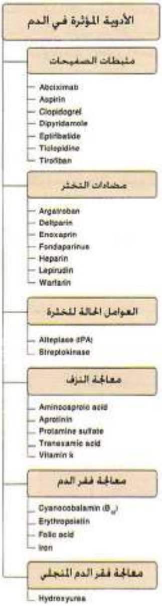
الجواب = D. حاصرات بيتا كالميتوبرولول تؤثر على الأداء الجنسي وتنقص من تحمل التمرين. لا تسبب الأدوية الأخرى هذه التأثيرات الجانبية.

20

الأدوية المؤثرة في الدم
Drugs Affecting the Blood

I. نظرة عامة

يتناول هذا الفصل الأدوية المفيدة في معالجة ثلاثة من الاضطرابات الوظيفية الدموية الهامة: الخثار، والنزف، وفقر الدم. الخثار هو تشكل غير مرغوب للجلطة ضمن الوعاء الدموي، وهو شذوذ الإرقاء الأكثر شيوعاً. تتضمن الاضطرابات الخثارية احتشاء العضلة القلبية الحاد، الخثار الوريدي العميق، والصمة الرئوية، والسكتة الإقفارية الحادة. وتعالج هذه الاضطرابات بأدوية مثل مضادات التخثر وحالات الفايبرين. أما الاضطرابات النزفية التي يفشل فيها الإرقاء فهي أقل شيوعا من الأدواء الخثارية الصمية. تشمل هذه الاضطرابات: الناعور الذي يعالج بنقل العامل الثامن المحضر بتقنية تأشيب DNA، وعوز الفيتامين K الذي يعالج بمستحضرات غذائية منه. إن فاقات الدم الناتجة عن أعواز غذائية، مثل فقر الدم بعوز الحديد الشائع، يمكن أن تعالج إما بمستحضرات غذائية أو دوائية. أما الأشخاص المصابون بفقر الدم وراثي السبب، كالداء المنجلي، فيمكن أن يستفيدوا من علاجات إضافية. انظر الشكل 20-1 الذي يلخص الأدوية المؤثرة في الدم.


الأدوية المؤثرة في الدم
مثبطات الصفيحات
Abciximab
Aspirin
Clopidogrel
Dipyridamole
Eptifibatide
Ticlopidine
Tirofiban
مضادات التخثر
Argatroban
Deltparin
Enoxaprin
Fondaparinus
Heparin
Lepirudin
Warfarin
العوامل الحالة للخثرة
Alteplase (tPA)
Streptokinase
معالجة النزف
Aminocaproic acid
Aprotinin
Protamine sulfate
Tranexamic acid
Vitamin k
معالجة فقر الدم
Cyanocobalamin (B12)
Erythropoietin
Folic acid
Iron
معالجة فقر الدم المنجلي
Hydroxyurea

الشكل 1.20
يلخص الأدوية المستعملة في الاضطرابات الدموية.

II. الخثار والصمة Thrombus Vs. Embolus

أولاً، ثمة بعض التعاريف لتوضيح المناقشة حول الجلطات الدموية غير المرغوبة: تسمى الجلطة التي تلتصق بجدار الوعاء الخثرة، أما الجلطة التي تطفو في الدم داخل الوعاء فتسمى الصمة. لذلك عندما تنفصل الخثرة فإنها تصبح صمة، وكلاهما خطير لأنهما قد يسببان انسداداً في الأوعية الدموية ويحرمان الأنسجة من الأوكسيجين والعناصر الغذائية. يحدث الخثار الشرياني غالباً في الأوعية متوسطة الحجم التي تكون مؤهبة للخثار بسبب وجود آفات سطحية في الخلايا البطانية ناجمة عن التصلب العصيدي. يتكون الخثار الشرياني عادة من جلطة غنية بالصفيحات. بينما يحدث الخثار الوريدي نتيجة الركودة الوريدية الدموية أو التفعيل غير الملائم لشلال التخثر، الناجم غالبا عن خلل آليات الإرقاء الدفاعية الطبيعية. في الخثار الوريدي النموذجي تتكون جلطة غنية بالفايبرين مع كمية من الصفيحات أقل بالمقارنة مع الجلطات الشريانية.

III. الاستجابة الصفيحية للإصابة الوعائية

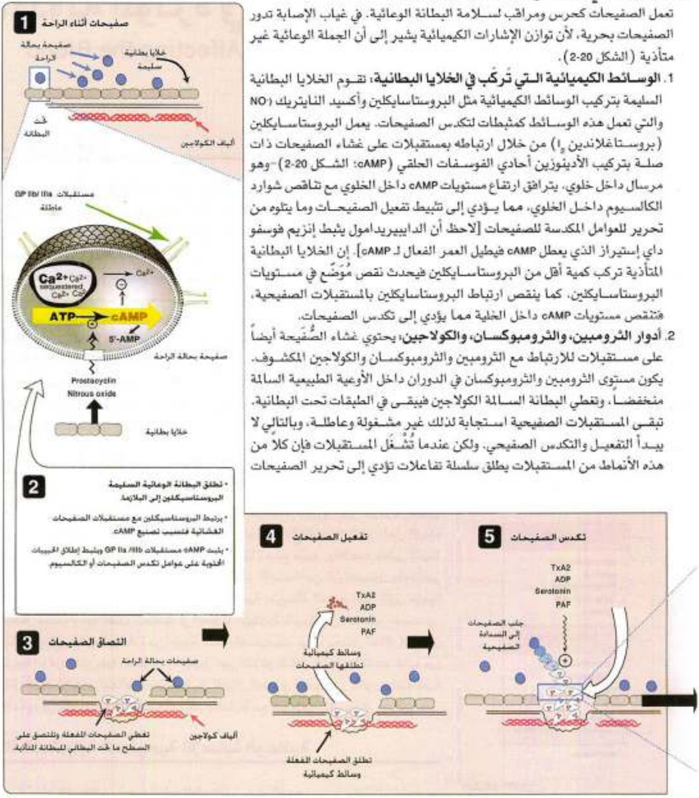
إن الرض الفيزيائي للجملة الوعائية، كالوخز أو الجرح، يبتدئ سلسلة معقدة من التفاعلات بين الصفيحات والخلايا البطانية وشلال التخثر، ينتج عنها تشكل سدادة Plug (جلطة) صفيحية-فايبرينية في مكان الوخز. إن تشكل الخثرة غير المرغوب بها

يمر بالعديد من الخطوات نفسها التي تتشكل بها الجلطة الطبيعية، ما عدا أن المنبه المطلِق هو حالة مرضية داخل الجملة الوعائية وليس رضاً فيزيائياً خارجياً.

A. الصفيحات في حالة الراحة Resting Platelets

تعمل الصفيحات كحرس ومراقب لسلامة البطانة الوعائية. في غياب الإصابة تدور الصفيحات بحرية، لأن توازن الإشارات الكيميائية يشير إلى أن الجملة الوعائية غير متأذية (الشكل 20-2).

1. **الوسائط الكيميائية التي تُركّب في الخلايا البطانية:** تقوم الخلايا البطانية السليمة بتركيب الوسائط الكيميائية مثل البروستاسايكلين وأكسيد النايتريك (NO) والتي تعمل هذه الوسائط كمثبطات لتكدس الصفيحات. يعمل البروستاسايكلين (بروستاغلاندين I_2) من خلال ارتباطه بمستقبلات على غشاء الصفيحات ذات صلة بتركيب الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP؛ الشكل 20-2)-وهو مرسال داخل خلوي. يترافق ارتفاع مستويات cAMP داخل الخلوي مع تناقص شوارد الكالسيوم داخل الخلوي، مما يؤدي إلى تثبيط تفعيل الصفيحات وما يتلوه من تحرير للعوامل المكدسة للصفيحات [لاحظ أن الدايبيريدامول يثبط إنزيم فوسفو داي إستيراز الذي يعطل cAMP فيطيل العمر الفعال لـ cAMP]. إن الخلايا البطانية المتأذية تركب كمية أقل من البروستاسايكلين فيحدث نقص مُوَضّع في مستويات البروستاسايكلين، كما ينقص ارتباط البروستاسايكلين بالمستقبلات الصفيحية، فتنقص مستويات cAMP داخل الخلية مما يؤدي إلى تكدس الصفيحات.
2. **أدوار الثرومبين، والثرومبوكسان، والكولاجين:** يحتوي غشاء الصُفَيحة أيضاً على مستقبلات للارتباط مع الثرومبين والثرومبوكسان والكولاجين المكشوف. يكون مستوى الثرومبين والثرومبوكسان في الدوران داخل الأوعية الطبيعية السالمة منخفضاً، وتغطي البطانة السالمة الكولاجين فيبقى في الطبقات تحت البطانية. تبقى المستقبلات الصفيحية استجابة لذلك غير مشغولة وعاطلة، وبالتالي لا يبدأ التفعيل والتكدس الصفيحي. ولكن عندما تُشْغَل المستقبلات فإن كلاً من هذه الأنماط من المستقبلات يطلق سلسلة تفاعلات تؤدي إلى تحرير الصفيحات


1
صفيحات أثناء الراحة
صفيحة بحالة الراحة
خلايا بطانية سليمة
تحت البطانة
ألياف الكولاجين
مستقبلات GP IIb/ IIIa عاطلة
Ca^{2+} Ca^{2+} sequestered Ca^{2+} Ca^{2+}
Ca^{2+}
ATP
cAMP
5'-AMP
صفيحة بحالة الراحة
Prostacyclin
Nitrous oxide
خلايا بطانية
2
3
التصاق الصفيحات
صفيحات بحالة الراحة
تغطي الصفيحات المفعلة وتلتصق على السطح ما تحت البطاني للبطانة المتأذية
ألياف كولاجين
4
تفعيل الصفيحات
TxA2
ADP
Serotonin
PAF
وسائط كيميائية تطلقها الصفيحات
تطلق الصفيحات المفعلة وسائط كيميائية
5
تكدس الصفيحات
TxA2
ADP
Serotonin
PAF
جلب الصفيحات إلى السدادة الصفيحية

- تطلق البطانة الوعائية السليمة البروستاسيكلين إلى البلازما.
- يرتبط البروستاسيكلين مع مستقبلات الصفيحات الغشائية فتسبب تصنيع cAMP.
- يثبط cAMP مستقبلات GP IIa /IIIb ويثبط إطلاق الحبيبات الحاوية على عوامل تكدس الصفيحات أو الكالسيوم.

الشكل 2.20

تشكل السدادة الإرقائية. PAF= العامل المفعل للصفيحات AA= حمض الأركيدونيك TXA2= ترومبوكسان A2

لحبيبات داخل خلوية إلى الدوران، وهذا بدوره ينبه تكدس الصفيحات.

B. التصاق الصفيحات Platelet Adhesion

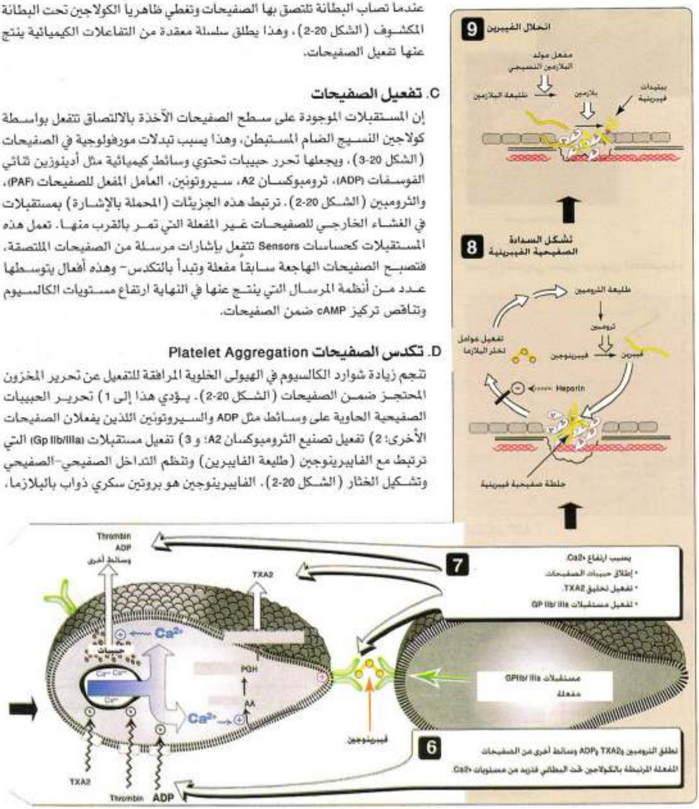
عندما تصاب البطانة تلتصق بها الصفيحات وتغطي ظاهرياً الكولاجين تحت البطانة المكشوف (الشكل 20-2)، وهذا يطلق سلسلة معقدة من التفاعلات الكيميائية ينتج عنها تفعيل الصفيحات.

C. تفعيل الصفيحات

إن المستقبلات الموجودة على سطح الصفيحات الآخذة بالالتصاق تتفعل بواسطة كولاجين النسيج الضام المستبطن، وهذا يسبب تبدلات مورفولوجية في الصفيحات (الشكل 20-3)، ويجعلها تحرر حبيبات تحتوي وسائط كيميائية مثل أدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP)، ترومبوكسان A2، سيروتونين، العامل المفعل للصفيحات (PAF)، والثرومبين (الشكل 20-2). ترتبط هذه الجزيئات (المحملة بالإشارة) بمستقبلات في الغشاء الخارجي للصفيحات غير المفعلة التي تمر بالقرب منها. تعمل هذه المستقبلات كحساسات Sensors تتفعل بإشارات مرسلة من الصفيحات الملتصقة، فتصبح الصفيحات الهاجعة سابقاً مفعلة وتبدأ بالتكدس - وهذه أفعال يتوسطها عدد من أنظمة المرسال التي ينتج عنها في النهاية ارتفاع مستويات الكالسيوم وتناقص تركيز cAMP ضمن الصفيحات.

D. تكدس الصفيحات Platelet Aggregation

تنجم زيادة شوارد الكالسيوم في الهيولى الخلوية المرافقة للتفعيل عن تحرير المخزون المحتجز ضمن الصفيحات (الشكل 20-2). يؤدي هذا إلى 1) تحرير الحبيبات الصفيحية الحاوية على وسائط مثل ADP والسيروتونين اللذين يفعلان الصفيحات الأخرى؛ 2) تفعيل تصنيع الثرومبوكسان A2؛ و 3) تفعيل مستقبلات (Gp IIb/IIIa) التي ترتبط مع الفايبرينوجين (طليعة الفايبرين) وتنظم التداخل الصفيحي-الصفيحي وتشكيل الخثار (الشكل 20-2). الفايبرينوجين هو بروتين سكري ذواب بالبلازما،


9
انحلال الفيبرين
مفعل مولد البلازمين النسيجي
طليعة البلازمين
بلازمين
منتجات فيبرينية
8
تشكل السدادة الصفيحية الفيبرينية
طليعة الثرومبين
ثرومبين
تفعيل عوامل تخثر البلازما
فيبرينوجين
فيبرين
Heparin
حلقة صفيحية فيبرينية
Thrombin
ADP
وسائط أخرى
TXA2
جبيبات
Ca2+
PGH
AA
فيبرينوجين
مستقبلات GPIIb/ IIIa مفعلة
TXA2
Thrombin
ADP

7
بسبب ارتفاع Ca2+:
- إطلاق حبيبات الصفيحات
- تفعيل تخليق TXA2.
- تفعيل مستقبلات GP IIb/ IIIa

6
تطلق الثرومبين وTXA2 وADP وسائط أخرى من الصفيحات المفعلة المرتبطة بالكولاجين تحت البطاني فتزيد من مستويات Ca2+

الشكل 2.20 (يتبع)
تشكل السدادة الإرقائية (تابع الصفحة المقابلة)

يرتبط بمستقبلات (Gp IIb/IIIa) موجودة على صفيحتين منفصلتين في آن معاً مؤدياً إلى ارتباط متصالب للصفيحات وتكدسها ثم إلى تسارع تكدس الصفيحات لأن كل صفيحة مفعلة تستطيع ضم صفيحات أخرى (الشكل 20-4).

E. تشكل جلطة Formation of a clot

يؤدي التنبيه الموضعي لشلال التخثر، بالعوامل النسيجية المتحررة من النسيج المصاب وبالوسائط التي على سطح الصفيحات، إلى تشكل الثرومبين (العامل IIa). الثرومبين هو بروتياز السيرين (Serine-protease)، بدوره يحفز على حلمهة الفايبرينوجين إلى فايبرين الذي يدخل في تكون الجلطة. ويحدث ارتباط متصالب لخيوط الفايبرين يفيد في تثبيت الجلطة، ويشكل سدادة فيبرنية–صفيحية إرقائية (الشكل 20-2).

F. انحلال الفايبرين Fibrinolysis

يتفعل سبيل حل الفايبرين موضعياً أثناء تشكل السدادة. يتحول البلاسمينوجين (طليعة البلازمين) إلى بلازمين (فيبرنيولايزين) بوساطة مفعلات البلازمينوجين النسيجية (الشكل 20-2). البلازمين يحد من نمو الجلطة ويذيب شبكة الفايبرين عندما يشفى الجرح. يتوافر حاليا عدد من الإنزيمات الحالة للفايبرين لمعالجة احتشاءات العضلة القلبية والصمة الرئوية والسكتة الإقفارية.

IV. مثبطات تكدس الصفيحات

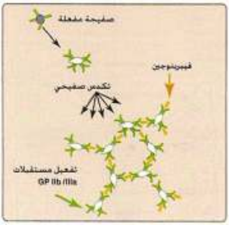
إن مثبطات تكدس الصفيحات تقلل تشكل الإشارات الكيميائية أو أفعالها التي تعزز تكدس الصفيحات. إن الخطوة الأخيرة من هذه الاستجابة تجاه الرض الوعائي تعتمد على عائلة من مستقبلات البروتين السكري GP الغشائية التي–بعد تفعيلها –يمكنها الارتباط مع بروتينات الالتصاق مثل الفايبرينوجين، عامل فون فيليبراند، والفايبرونيكتين. وإن الأكثر أهمية من بينها هو مستقبل GP IIb/IIIa الذي ينظم التفاعل بين الصفيحات وتشكل الخثار. ولذلك فإن العوامل المفعلة للصفيحات مثل الثرومبوكسان A2، وADP، والثرومبين، والسيروتونين والكولاجين جميعها تعزز التبدل الشكلي الضروري من أجل ارتباط مستقبل باللجائن، وخاصة الفايبرينوجين. في الوقت نفسه، يرتبط الفايبرينوجين بمستقبلات Gp IIb/IIIa في صفيحتين مختلفتين مما يؤدي إلى ارتباط صفيحي تصالبي وتكدس صفيحي (الشكل 20-4). إن مثبطات تكدس الصفيحات المذكورة لاحقا تثبط إنزيم سايكلوأوكسيجيناز ـ 1 (COX-1) أو تحصر مستقبلات GP IIb/IIIa أو ADP. وبذلك تؤثر على الإشارات التي تعزز تكدس الصفيحات. وبما أن هذه العوامل تمتلك آليات عمل مختلفة فقد تحدث تأثيرات متضافرة وإضافية عندما تتم مشاركة أدوية من عدة أصناف. وهذه العوامل تفيد في الوقاية والمعالجة للأمراض القلبية الوعائية السادة، وفي المحافظة على الطعوم الوعائية وبقاء الشريان مفتوحاً، وكعلاج مساعد مع مثبطات الثرومبين أو المعالجة الحالة للخثرة في احتشاء العضلة القلبية.

A. الأسبرين Aspirin

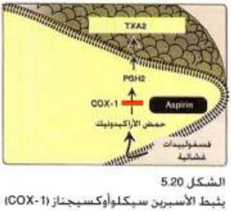
إن تنبيه الصفيحات بالثرومبين والكولاجين و ADP ينتج عنه تفعيل فسفوليباز الغشاء الصفيحي الذي يحرر حمض الأراكيدونيك من الغشاء الفسفوليبيدي. يتحول حمض الأراكيدونيك أولا إلى بروستاغلاندين H2 بتوسط سايكلوأوكسيجيناز ـ 1 (COX-1) (الشكل 20-5): يستقلب PGH2 لاحقا إلى ثرومبوكسان A2 الذي يتحرر في البلازما،

الصفيحات أثناء الراحة
الصفيحات المفعلة

الشكل 3.20
مسح إلكتروني تصوير مجهري للصفيحات

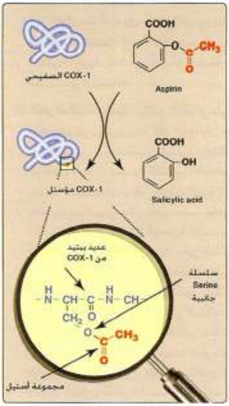


الشكل 4.20
تفعيل وتكدس الصفيحات. GP= بروتين سكري.



الشكل 5.20
يثبط الأسبرين سيكلوأوكسيجناز (COX-1) الصفيحي بشكل غير عكوس.

إن الثرومبوكسان A2 الذي يتم إنتاجه من قبل الصفيحات المتكدسة يعزز عملية التكتل الضرورية للتشكل السريع للسدادة الإرقائية. يثبط الأسبرين تركيب الثرومبوكسان A2 من حمض الأراكيدونيك من خلال أستلة غير عكوسة للسيرين Serine ينتج عنها حصار وصول الأراكيدونات إلى الموضع الفعال وبالتالي تثبيط COX-1 (الشكل 6-20)، وذلك يزيح توازن الوسائط الكيميائية لصالح تأثيرات البروستاسايكلين المضادة لتكدس الصفيحات. يحدث هذا التأثير المثبط بسرعة في الدوران البابي. إن تثبيط ثرومبوكسان-A2 سينثاز والمحرض بالأسبرين والتثبيط التالي لتكدس الصفيحات يدوم طيلة حياة الصفيحة عديمة النواة - حوالي سبعة إلى عشرة أيام. يستخدم الأسبرين حالياً للوقاية من نقص التروية الدماغي العابر، ولإنقاص حدوث احتشاءات القلب المتكررة، وإنقاص الوفيات عند المرضى ما قبل وما بعد احتشاء العضلة القلبية. الجرعة الموصى بها من الأسبرين هي بين 81 إلى 325 ملغ، وتحدد الجرعة بناء على التأثيرات الجانبية. يتطاول زمن النزف أثناء المعالجة بالأسبرين مسبباً مضاعفات تشمل ازدياد وقوع السكتة الدماغية النزفية إضافة إلى النزف الهضمي، وخاصة بالجرعات العالية. يستعمل الأسبرين غالبا بالمشاركة مع أدوية أخرى تمتلك خصائص مضادة للتجلط - مثل Heparin أو Clopidogrel. إن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مثل Ibuprofen تثبط COX-1 من خلال تنافسها العابر على الموضع التحفيزي. إذا أخذ الإيبوبروفين بالتزامن مع الأسبرين، أو قبل ساعتين منه، فيمكنه أن يمنع الأسبرين من الوصول إلى ثمالة السيرين، وبذلك يعاكس فعل الأسبرين المثبط للصفيحات. ولذلك يجب أن يؤخذ الأسبرين قبل الإيبوبروفين بـ 30 دقيقة أو على الأقل بعد 8 ساعات من تناوله. وعلى الرغم من أن celecoxib (وهو مثبط COX-2 انتقائي-راجع الفصل 39) لا يتداخل مع فعالية الأسبرين المضادة للتكدس الصفيحي، إلا أن هناك بعض الدلائل على إمكانية مساهمة هذه الأدوية في الحوادث القلبية الوعائية وذلك بإزاحة توازن الوسائط الكيميائية لصالح الثرومبوكسان A2.



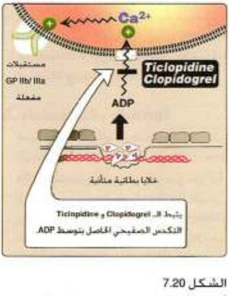
الشكل 6.20
أستلة COX-1 بالأسبرين
COX-1 سيكلوأكسيجناز

B. تيكلوبيدين Ticlopidine وكلوبيدوغريل Clopidogrel

هما مركبان من Thienopyridines ومتشابهان جداً، ويحصران أيضاً تكدس الصفيحات ولكن بآلية مختلفة عن الأسبرين.

1. **آلية الفعل:** يثبط هذان الدواءان ارتباط ADP بمستقبلاتها على الصفيحات وبالتالي يثبطان تفعيل مستقبلات GP IIb/ IIIa الضرورية لارتباط الصفيحات بالفايبرينوجين وارتباطها فيما بينها (الشكل 20-7).

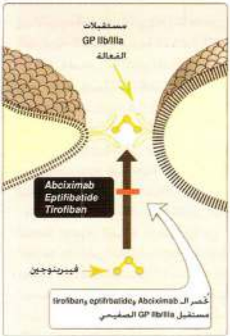
2. **الاستعمال العلاجي:** بالرغم من أن الدواءين متشابهان في البنية وآلية العمل إلا أنهما يختلفان في الاستعمالات العلاجية. لقد سمح باستخدام التيكلوبيدين في الوقاية من نوب نقص التروية العابرة والسكتات عند من لديهم سوابق حوادث دماغية خثرية. ويستعمل أيضاً كعلاج مساعد مع الأسبرين بعد وضع زرع ستنت إكليلي بهدف تقليل حدوث الخثار في الستنت. ولكن بسبب الارتكاسات الدموية، بما فيها نقص العدلات وغياب المحببات وفرفرية نقص الصفيحات الخثرية (TTP) وفقر الدم اللامصنع، فإنه يحتفظ بها للمرضى الذين لا يتحملون العلاجات الأخرى. أما الكلوبيدوغريل فقد تمت الموافقة على استعماله في الوقاية من حوادث التصلب العصيدي التالية لاحتشاء قلب حديث، والسكتة، والداء الشرياني المحيطي، وكذلك للوقاية من الحوادث الخثرية في المتلازمة الإكليلية الحادة (الخناق غير المستقر أو احتشاء العضلة القلبية بغياب موجة Q). أيضاً، يستعمل الكلوبيدوغريل للوقاية من الحوادث الخثرية المرافقة للتداخلات الإكليلية


Ca2+
مستقبلات GP IIb/ IIIa مفعلة
Ticlopidine
Clopidogrel
ADP
خلايا بطانية متأذية
يثبط الـ Clopidogrel و Ticlopidine التكدس الصفيحي الحاصل بتوسط ADP.

الشكل 7.20
آلية فعل Ticlopicdine وClopidogrel.
GP = بروتين سكري

عبر الجلد مع أو بدون ستنت إكليلي. وبالمقارنة مع التيكلوبيدين فإن الكلوبيدوغريل هو الدواء المفضل في حوادث نقص التروية القلبية، لأن هناك معطيات أكثر تدعم استعماله فيها، كما أن تأثيراته الضائرة إجمالاً أفضل، على الرغم من أن TTP قد تحدث مع استعماله.

3. **الحرائك الدوائية:** يؤثر الطعام على امتصاص التيكلوبيدين ولكنه لا يؤثر مع الكلوبيدوغريل. يرتبط كلا الدواءان بعد إعطائهما فمويا مع بروتينات البلازما بشكل كبير. ويستقلبان كبديا بجملة السايتوكروم P450 إلى مستقلبات فعالة لم تحدد بعد. يحدث التأثير الأعظمي في 3-5 أيام؛ وبعد إيقاف المعالجة تحتاج جملة الصفيحات بعض الوقت لتعود إلى طبيعتها. يطرح الدواءان ومستقلباتهما بالطريقين البولي والبرازي. يجب توخي الحذر عند استعمال التيكلوبيدين نظراً للارتكاسات الضائرة الدموية الشديدة المرافقة لاستعماله. يطيل كلا الدواءان النزف، ولا يوجد درياق لذلك. من التأثيرات الخطيرة للتيكلوبيدين نقص العدلات، فرفرية نقص الصفيحات الخثرية، فقر الدم اللامصنع، ولذلك تجب مراقبة الدم بشكل متكرر وخاصة خلال الأشهر الثلاثة الأولى من المعالجة. يسبب الكلوبيدوغريل تفاعلات ضائرة أقل، ونقص العدلات فيه أقل. لقد بينت التقارير حدوث فرفرية نقص الصفيحات الخثرية كتأثير ضائر لكلا الدوائين. وبما أن بإمكان الدواءين تثبيط سايتوكروم P450 فهما قد يتداخلان مع استقلاب أدوية مثل فينيتوين، تولوبوتاميد، وارفارين، وفلوفاستاتين، وتاموكسيفين إذا أخذا في نفس الوقت. وقد ذكرت التقارير حدوث انسمام بالفينيتوين عند أخذه مع التيكلوبيدين.


مستقبلات
GP IIb/IIIa
الفعالة
Abciximab
Eptifibatide
Tirofiban
فيبرينوجين
تُحصر الـ Abciximab وeptifibatide وtirofiban مستقبل GP IIb/IIIa الصفيحي

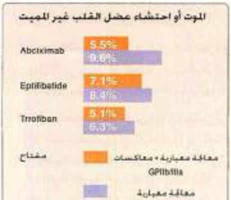
الشكل 8.20
آلية فعل محصرات البروتين السكري GPIIb/ IIIa

Abciximab .C

أدى إدراك الدور الرئيسي لمستقبل GP IIb/IIIa الصفيحي في تنبيه تكدس الصفيحات إلى توجيه المحاولات إلى حصار هذا المستقبل في الصفيحات المفعلة. وأدى ذلك إلى تطوير ضد وحيد النسيلة خيمري Chimeric هو Abciximab الذي يتألف من المناطق الثابتة من الغلوبولين المناعي البشري متصلة بالشدفة (Fab) لضد وحيد النسيلة من القوارض موجهة ضد مركب IIb/IIIa (GP). بارتباطه مع GP IIb/IIIa، يحصر الضد ارتباط الفايبرينوجين وعامل فون فيليبراند؛ وبالتالي لا يحدث تكدس صفيحي (الشكل 20-8). يعطى Abciximab وريديا مع الهيبارين أو الأسبرين كمساعد أثناء التداخل الإكليلي عبر الجلد من أجل الوقاية من المضاعفات القلبية الإقفارية. بعد إيقاف التسريب يدوم التأثير المضاد للصفيحات 24 إلى 48 ساعة بينما تعود الصفيحات إلى وظيفتها الطبيعية تدريجيا. يتضمن التأثير الضائر الرئيسي لـ Abciximab احتمال النزف وخاصة إذا استعمل الدواء مع المميعات أو كان لدى المريض حالة نزفية سريرية. باهظ الثمن الأمر الذي يحدد من استعماله في بعض الحالات.

Tirofiban و Eptifibatide .D

هما مضادان للصفيحات يؤثران على نحو شبيه بـ Abciximab–أي، يحصران المستقبل GP IIb/IIIa (الشكل 20-8). Eptifibatide هو ببتيد حلقي يرتبط مع GP IIb/ IIIa في الموضع الذي يتداخل مع متوالية الأحماض أرجينين-غلايسين-أسبارتيك في الفايبرينوجين. أما Tirofiban فليس ببتيديا، ولكنه يحصر نفس الموضع الذي يحصره Eptifibatide. وكما يفعل Abciximab فإن بإمكان هذين المركبين إنقاص وقوع المضاعفات الخثارية المرفقة للمتلازمات الإكليلية الحادة. عند إيقاف التسريب الوريدي تتم تصفية هذين العاملين من البلازما بسرعة، ولكن التأثير قد يدوم حتى 4 ساعات. [توجد فقط مستحضرات للتسريب الوريدي، أما المستحضرات الفموية من محصرات GP IIb/IIIa فهي ذات سمية شديدة]. يطرح Eptifibatide ومستقلباته عبر الكلية، ويطرح Tirofiban دون تبدل عبر الكلية أيضا. النزف هو التأثير الضائر



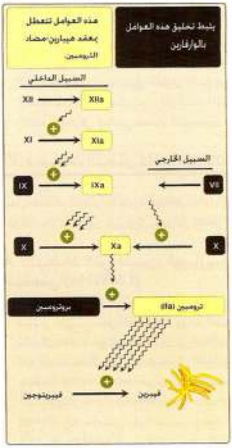
الشكل 9.20
تأثيرات معاكسات مستقبل GP IIb/ IIIa على وقوع الموت أو احتشاء عضل القلب غير المميت التالي للتوسيع التاجي عبر الجلد. إن هذه المعطيات من عدة دراسات، لذلك فإن وقوع المضاعفات بمعالجة معيارية كالهيبارين ليس نفسه لكل دواء.

الرئيسـي لكلا الدوائين. يلخص الشـكل 20-9 تأثيرات معاكسات مستقبل GP IIb/IIIa على الوفيات واحتشاء العضلة القلبية.

E. دايبيريدامول Dipyridamole

موسـع وعائـي تاجـي يسـتخدم وقائياً لمعالجـة الخناق. يعطـى عادة بالمشـاركة مع الأسبرين أو الوارفارين، وهو غير فعال عندما يعطى بمفرده. يزيد مستويات cAMP داخل الخلوية من خلال تثبيط cyclic nucleotide phosphodiesterase مؤدياً إلى إنقاص تركيب الثرومبوكسـان A2. كما قد يقوي تأثير البروستاسـايكلين في معاكسة التصاق الصفيحات ولذلك ينقص التصاق الصفيحات على السطوح المولدة للخثار (الشكل 20-2). تقترح المعطيات الضئيلة المتوافرة أن الدايبيريدامول يساهم فقط بشكل هامشي في الفعـل المضاد للخثار للأسـبرين. ولكن إذا أعطي الدايبيريدامول بالمشـاركة مع الوارفارين فإنه يبدي فعالية في تثبيط انطلاق الصمات من الصمامات القلبية البديلة.

V. تخثر الدم Blood Coagulation



الشكل 10.20
تشكل جلطة الفايبرين.

إن عمليـة التخثـر التي تولِّد الثرومبين تتألف من سـبيلين متداخلين-السـبيل الداخلي والسـبيل الخارجـي. ربما يكون السـبيل الخارجي أكثر أهمية في الجسـم الحي، ويُبتدأ بتفعيل عامل التجلط السابع VII بوساطة العامل النسيجي: الثرومبوبلاستين (وهو بروتين شحمي تبرزه الخلايا البطانية المفعلة، والكريات البيضاء المفعلة، وطلائع الفايبرين تحت البطانيـة، والخلايا العضلية الملسـاء تحت البطانية في موضـع الأذية الوعائية. يحرض إطلاق السـبيل الداخلي من خلال تفعيل عامل التجلط الثاني عشـر XII بعد تماسـه في المختبر مع الزجاج أو السـطوح المشـحونة بشـدة. أما في الجسـم الحي فقد يبتدئ هذا السـبيل بتماس العامل XII مع السطوح الخلوية المشحونة الحاوية على الفوسفوليبيدات.

A. تشكل الفايبرين

يتضمـن كل من السـبيلين شـلالاً من التفاعـلات الإنزيمية تحول مختلـف العوامل البلازميـة (طلائع إنزيمية) بشـكل متتال إلى أشـكالها الفعالـة (الإنزيمية). وفي النهاية يتشكل العامل العاشر الفعال (Xa) الذي يحول البروثرومبين (العامل II) إلى ثرومبين (العامل IIa، الشـكل 20-10). يلعب الثرومبين دورا رئيسـيا في التخثر إذ أنه المسؤول عن توليد الفايبرين الذي هو بروتين سكري يشكل هيكلاً شبكياً من الخثرة الدمويـة. إذا لم يتشـكل الثرومبين، أو تمـت إعاقة وظيفته (مثلاً، بوسـاطة مضاد الثرومبين III) فإن التخثر سـوف يُثبط. إن كل خطوة في عملية التفعيل هي حفازية؛ مثـلا، يمكـن لوحدة واحـدة من العامل العاشـر المفعل (Xa) أن تولـد 40 وحدة من الثرومبين، الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج كميات كبيرة من الفايبرين في موضع الأذية.

B. دور السطوح الخلوية

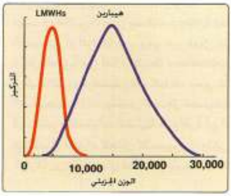
إن كل تفاعل في شلال التخثر يحدث عند سطح خلية مفعلة حيث يكون قد تم تشكيل معقـد بروتين-بروتين ذي أسـاس فوسـفوليبيدي. ويتألف هذا المعقد من السـطوح الغشائية التي يقدمها: فوسفوليبيد (وبشكل أساسي فوسفاتيديل سيرين) لصفيحات مفعلـة أو خلايا بطانية مفعلة، وإنزيم (عامل تخثر مفعل)، وركيزة (طليعة إنزيمية لعامل التخثر التالي)، بالإضافة إلى عامل مسـاعد. إن شـوارد Ca^{++} أساسـية في هذه العملية، حيث تقوم بتشـكيل جسـور بين الفوسـفوليبيدات الشاردية وثمالات حمض غاما-كاربوكسـي غلوتاميك من عوامل التخثر. (لاحظ: تسـتعمل خالبات الكالسيوم، كحمض إيثيلين داي أميد رباعي الأستيك، أو السيترات، لإزالة Ca^{++} من أجل منع التخثر في الانبوب المخبري.)

C. مثبطـات التخثـر

مـن الضـروري أن يتم حصر التخثر محلياً في موضـع الأذية الوعائية. هناك العديد من المثبطات داخلية المنشـأ لعوامل التخثر، تتضمـن البروتين C والبروتين S ومضاد الثرومبين III ومثبط سبيل العامل النسيجي. إن آلية عمل العديد من مضادات التخثر (المميعـات)، كالهيباريـن والمركبات المتعلقة بـه، تتضمن تفعيـلا للمثبطات داخلية المنشأ (وبشكل أساسي مضاد الثرومبين III).

VI. مضادات التخثر Anticoagulants

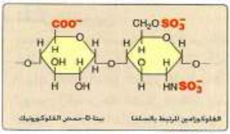
تعمل مضادات التخثر إما على تثبيط فعل عوامل المخثر (مثبطات الثرومبين، كالهيبارين والمركبات المتعلقة به) أو التأثير على تركيب عوامل التخثر (معاكسات الفيتامين K، مثل الوارفارين).



الشكل 11.20
التوزع النموذجي للوزن الجزيئي للهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs).

A. مثبطـات الثرومبـين: الهيباريـن والهيبارينات ذات الـوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs)

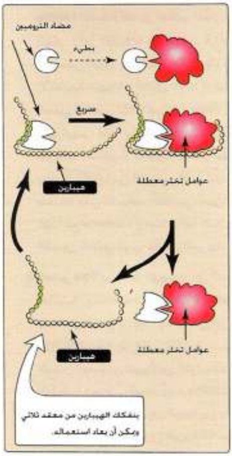
الهيبارين هو مضاد تخثر سـريع الفعل، قابل للحقن، يسـتعمل غالباً على نحو حاد ليؤثـر على تشـكيل الخثـرات. يوجد الهيباريـن في الطبيعة على شـكل جزيئة كبيرة تشـكل معقداً مع الهيسـتامين في الخلايـا البدينة ويكـون دوره الفيزلوجي مجهولاً. لقد تم اسـتخلاصها للاسـتعمال التجاري من أمعاء الخنزير. الهيبارين غير المجزأ Unfractionated Heparin هو مزيج من سلسـلة مستقيمة وجزئيات شاردية من غليكوز أمينوغليكان Glycosaminoglucans ذات أوزان جزيئية متفاوتة بشـكل واسـع (الشكل 20-11). إنه حامضي بقوة بسـبب وجود السلفات ومجموعات حمض الكربوكسيليك (الشـكل 20-12). [لاحظ أن مصطلح الهيبارين في هذه المناقشـة سيشير إلى الشكل غير المجزأ من الدواء]. إن إدراك أن بإمكان الهيبارين ذا الوزن الجزيئي المنخفض (LMWHs) يمكن أن يعمل أيضا كمضاد للتخثر أدى إلى عزل إينوكسابارين Enoxaparin، وهـو الهيبارين (6000>) LMWH الأول في الولايات المتحدة. إن الهيبارينات ذات الوزن الجزيئـي المنخفـض هي مركبـات متغايرة (لها ثلث حجـم الهيبارين غير المجزأ)، ويتـم إنتاجها بإزالـة بلمرة Depolymerization الهيبارين غير المجزأ بشـكل كيميائي أو إنزيمي. ولأن LMWHs خالية من بعض المساوئ المتعلقة بالبوليمير فقد حلت محل الهيبارين في الاسـتعمال السـريري في العديـد من الظروف. يسـتعمل الهيبارين في الوقاية من الخثار الوريدي ومعالجة مجموعة من الأمراض الخثارية كالصمة الرئوية واحتشاء العضلة القلبية الحاد.



الشكل 12.20
المكون ثنائي السكاريد من الهيبارين يبدي شحنات سلبية ناجمة عن مجموعات الكاربوكسيل والسلفات.

1. **آليـة الفعل:** يعمل الهيبارين عنـد عدد من الأهداف الجزيئية، ولكن تأثيره المضاد للتخثر يكون تاليا لارتباطه مع مضاد الثرومبين Antithrombin III، الذي يسبب تعطيلا سـريعا لعوامل التخثر (الشكل 20-13). مضاد الثرومبين III (هو ألفاغلوبولين) وهو يثبط إنزيمات بروتياز السيرين، بما فيها العديد من عوامل التخثر، وأهمها الثرومبين (العامل IIa) والعامل العاشر المفعل (Xa) (الشكل 20-10). في غياب الهيبارين، يتداخل مضاد الثرومبين ببطء كبير مع الثرومبين والعامل العاشـر المفعل. ترتبط جزيئات الهيبارين بمضاد الثرومبين III مسببا تغيرا شكليا فيه يضاعف سرعة عمله ألف مرة. يفيد الهيبارين أيضا كقالب حفازي من أجل التداخل مع مضاد الثرومبين III وعوامل التخثر المفعلة. كما يعمل كحفاز حقيقي يسـمح لمضاد الثرومبين III بالارتباط بشكل سـريع مع الثرومبين والعامل العاشـر المفعل الجائلين في الدوران وتثبيطهما (الشكل 20-14). وخلافـا لذلـك، فإن LMWHs تشـكل معقدا مع مضـاد الثرومبين III وتعطل العامل العاشـر المفعل - بما فيه المتوضع على سطوح الصفيحات - ولكنها لا ترتبط بشدة مع الثرومبين (IIa). إن LMWHs أقل قدرة من الهيبارين على تفعيل الصفيحات الخاملة. [لاحظ: إن متوالية فريدة خماسية السكاريد محتواة في الهيبارين و LMWHs هي التي تسمح بارتباطها بمضاد الثرومبين III (الشكل 20-14)].

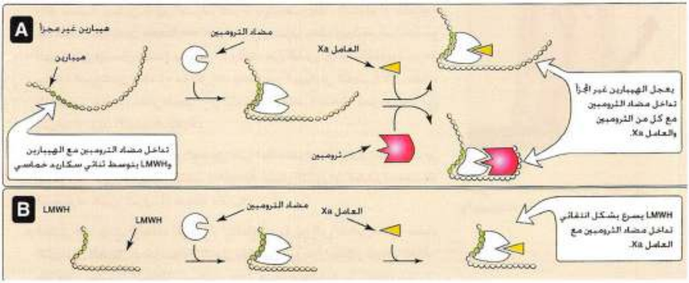
2. **الاستعمالات العلاجية:** إن كلاً من الهيبارين و LMWHs يحدان من امتداد الخثرات وبذلك يمنع تشكل الفايبرين. كان الهيبارين الدواء الرئيسي المضاد للخثار المستعمل لمعالجة الخثار الوريدي العميق الحاد والانصمام الرئوي، كما ينقص أيضاً من وقوع النوب الخثارية الصمية الناكسة. يستعمل الهيبارين سريرياً للوقاية من الخثار الوريدي بعد العمليات الجراحية عند المرضى الخاضعين للجراحة الانتقائية (كتبديل الورك)، وفي الطور الحاد من احتشاء العضلة القلبية، كما تنقص المعالجة الحالّة للخثار بالهيبارين من عود تخثر الشريان التاجي. يستعمل هذا الدواء أيضاً في الأجهزة خارج الجسم (مثل آلات التحال) لمنع الخثار. يعتبر الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض من مضادات التخثر المختارة لمعالجة النساء الحوامل اللواتي لديهن بدائل صمامية صنعية قلبية أو المصابات بالخثار الصمي الوريدي، لأن هذه العوامل لا تعبر المشيمة (بسبب حجمها الكبير وشحنتها السلبية). من ميزات الهيبارين أنه ذو بدء فعل سريع وينتهي تأثيره بسرعة بمجرد إيقاف المعالجة، ولكن استعيض عنه بـ LMWHs (مثل إينوكسابارين Enoxaparine و Dalteparin) ونظراً لإمكانية حقنها بشكل ملائم تحت الجلد مع الضبط حسب وزن المريض، وامتلاكها تأثيرات علاجية متوقعة، كما أن خصائصها الحرائكية معروفة أكثر (الشكل 15.20). إن LMWHs بشكل خاص لا تتطلب نفس المراقبة الشديدة التي يتطلبها الهيبارين، مما يوفر التكلفة المخبرية وتكلفة ووقت المرضين. ولذلك فإن هذه الميزات جعلت LMWHs مفيدة في معالجة المرضى المقيمين في المستشفى ومرضى العيادات الخارجية.


مضاد الترومبين
بطيء
سريع
هيبارين
عوامل تخثر معطلة
هيبارين
عوامل تخثر معطلة
ينفكك الهيبارين من معقد ثلاثي ويمكن أن يعاد استعماله.

الشكل 13.20
يسرع الهيبارين تعطيل عوامل التخثر بوساطة مضاد الترومبين.

3. الحرائك الدوائية

a. الامتصاص: يحدث التأثير المضاد للتخثر للهيبارين خلال دقائق من حقنه الوريدي (أو بعد 1-2 ساعة من حقنه تحت الجلد)، بينما تحدث الفعالية الأعظمية لـ


A
هيبارين غير مجزأ
هيبارين
تداخل مضاد الترومبين مع الهيبارين وLMWH يتوسط ثلاثي سكاريد خماسي
مضاد الترومبين
العامل Xa
ترومبين
يعجل الهيبارين غير المجزأ تداخل مضاد الترومبين مع كل من الترومبين والعامل Xa.
B
LMWH
LMWH
مضاد الترومبين
العامل Xa
LMWH يسرع بشكل انتقائي تداخل مضاد الترومبين مع العامل Xa.

الشكل 14.20
يتوسط الهيبارين والهيبارين ذو الوزن الجزئي المنخفض (LMWH) تعطيل الترومبين أو العامل Xa.

LMWHs المضادة للعامل العاشر المفعل Xa بعد حوالي أربع ساعات من حقنها تحت الجلد. (أما Warfarin وهو مضاد فيتامين K فتحتاج فعاليته 8-12 ساعة). يجب أن يعطى الهيبارين حقناً، إما عميقاً تحت الجلد أو وريدياً، لأنه لا يستطيع عبور الأغشية بسهولة (الشكل 20-16). تعطى مركبات LMWHs تحت الجلد. [لاحظ: الحقن العضلي لكلا الدواءين مضاد استطباب بسبب تشكل ورم دموي]. يعطى الهيبارين غالباً بشكل دفعة وريدية لإحداث تأثير فوري مضاد للتخثر، ويليها جرعات أخفض أو تسريب مستمر للهيبارين لمدة 7-10 أيام، مع معايرة الجرعة بحيث يكون زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المفعل (aPTT) معادلاً 1.5 إلى 2.5 ضعف زمن الشاهد الطبيعي. من غير الضروري عادة الحصول على منسب كهذا مع LMWHs لأن مستوياتها البلازمية وحرائكها الدوائية متوقعة، إلا أنه في القصور الكلوي يجب خفض الجرعة.

b. المصير Fate: يرتبط الهيبارين في الدم مع العديد من البروتينات التي تعدل من فعاليته، ولذلك تحدث المقاومة تجاهه. وعلى الرغم من أن الهيبارين محصور فقط في الدوران فإنه يلتقط من قبل جهاز وحيدات الخلية / البالعات، ويخضع لإزالة البلمرة ونزع السلفات فيتحول إلى منتجات عاطلة. [لأجل ذلك يكون العمر النصفي للهيبارين أطول عند مرضى تشمع الكبد]. تطرح مستقلباته العاطلة وبعض الهيبارين و LMWHs في البول، ولذلك فإن القصور الكلوي أيضاً يطيل العمر النصفي. إن الهيبارين و LMWHs لا يعبران الحاجز المشيمي. يبلغ العمر النصفي للهيبارين تقريباً 1.5 ساعة، بينما يبلغ العمر النصفي لـ LMWHs حوالي 2-4 أضعاف العمر النصفي للهيبارين، أي حوالي 3-7 ساعات.

4. **التأثيرات الضائرة**: على الرغم من الآمال المبكرة في قلة التأثيرات الجانبية لـ LMWHs فقد تبين أنه يسبب مضاعفات مشابهة لتلك المشاهدة مع الهيبارين. ويستثنى من ذلك المشاكل الخثارية الصمية التي تعد أقل شيوعاً مع LMWHs.

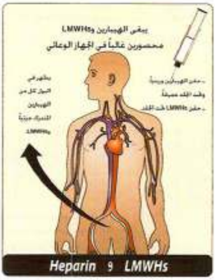
a. المضاعفات النزفية: يعتبر النزف المضاعفة الرئيسية للمعالجة بالهيبارين (الشكل 20-17)، وللإقلال من هذه المشكلة فمن الضروري مراقبة زمن النزف (BT) بعناية. يمكن تدبير النزف المفرط بإيقاف إعطاء الدواء أو بالمعالجة بسلفات البروتامين Protamine Sulfate الذي يسرب ببطء ويرتبط شاردياً مع الهيبارين فيشكل معقداً عاطلاً 1:1 وثابتاً. من الضروري جداً معايرة جرعة سلفات البروتامين بدقة (1 مغ لكل 100 وحدة من الهيبارين المعطى) لأن سلفات الهيبارين مضاد تخثر ضعيف وإن الكميات الفائضة منه قد تحرض نوباً من النزف أو تزيد الاستعداد للنزف.

b. تفاعلات فرط حساسية: يتم الحصول على مستحضرات الهيبارين من الخنزير ولذلك فقد تكون مكونة للمستضد Antigenic. تشمل التأثيرات الضائرة المحتملة: قشعريرة، حمى، شرى، أو صدمة تأقانية.

c. الخثار: قد يؤدي الإعطاء المزمن أو المتقطع للهيبارين إلى إنقاص فعالية مضاد الثرومبين III فيقلل تعطيل عوامل التخثر وبالتالي يزيد من اختطار حدوث الخثار. وللإقلال من هذا الاختطار تستخدم عادة جرعة منخفضة من الهيبارين.

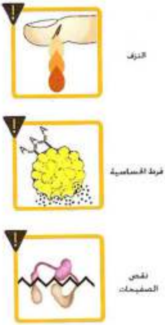
خصائص الدواء	هيبارين	LMWHs
العمر النصفي الوريدي	ساعتان	4 ساعات
الاستجابة المضادة للتخثر	متغايرة	يمكن التنبؤ بها
التوافر الحيوي	%20	%90
التأثير الضائر الرئيسي	نزف متكرر	نزف أقل تواتراً
مكان العلاج	المشفى	المشفى أو عيادة خارجية

الشكل 15.20
بعض خصائص الهيبارين و LMWHs.


يبقى الهيبارين وLMWHs محصورين غالباً في الجهاز الوعائي
- حقن الهيبارين وريدية وتحت الجلد عميقة
- حقن LMWHs تحت الجلد
يظهر في البول كل من الهيبارين
LMWHs
Heparin و LMWHs

الشكل 16.20
طريق إعطاء ومصير كل من الهيبارين والهيبارينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض.

d. **قلة الصفيحات**: يعد ذلك مشكلة شائعة، وفيها ينقص عدد الصفيحات في الدوران عند مرضى المشافي، وقد تنتج عن عوامل مختلفةط.، أحدها يترافق مع استعمال الهيبارين ويدعى نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين (HIT)، وقد تم تحديد نمطين من هذا الشذوذ. النمط الأول I شائع ويتضمن نقصاً خفيفاً في عدد الصفيحات ناجماً عن آليات غير مناعية، ويحدث خلال الأيام الخمسة الأولى من المعالجة ولا يعد خطيراً. أما في النمط الثاني فتتفعل الصفيحات خلال تفاعل مع المعقد هيبارين–صفيحات–عامل رابع ويتوسطه الغلوبولين المناعي G، مسبباً بذلك تكدس الصفيحات وإطلاق محتوياتها. قد ينتج عن ذلك قلة الصفيحات والخثار – وهاتان مضاعفتان خطيران للهيبارين تحدثان بين اليوم الخامس والرابع عشر من المعالجة – ويتراوحان درجتهما بين خفيفة ومهددة للحياة. قد ينقص تعداد الصفيحات بنسبة خمسين بالمئة أو أكثر وقد تتطور مضاعفات خثارية صمية. ومع أن النمط الثاني نادر نسبياً، فإن الاستعمال الواسع للهيبارين قد أدى إلى إبراز دوره في قلة الصفيحات بشكل أكبر. من المحتم إيقاف المعالجة بالهيبارين عند هؤلاء المرضى. يمكن الاستعاضة عن المعالجة بالهيبارين بمضاد تخثر آخر مثل Lepirudin أو Argatroban (انظر أدناه).



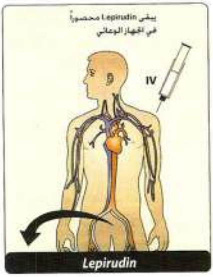
الشكل 17.20
التأثيرات الضائرة للهيبارين

e. قد يسبب الهيبارين اضطراب وظائف الكبد، وقد لوحظ حدوث تخلخل عظام عند مرضى وضعوا على معالجة طويلة الأمد بالهيبارين.

F. **موانع الاستعمال**: يمنع استعمال الهيبارين عند المرضى الذين لديهم فرط حساسية تجاهه، وعند المصابين باضطرابات نزفية، وعند الكحوليين، وعند من أجري لهم جراحة حديثة في الدماغ أو العين أو النخاع الشوكي.

B. مثبطات التخثر الخلالية الأخرى

1. **ليبيرودين Lepirudin**: معاكس مباشر عالي النوعية للثرومبين، وهو عديد ببتيد له علاقة وثيقة بالهيريودين Hirudin–الذي هو مثبط للثرومبين مشتق من لعاب العلق الطبي. يتم إنتاج Lepirudin في خلايا الخميرة بتقنية DNA المؤشب. ترتبط جزيئة واحدة منه مع جزيئة واحدة من الثرومبين فتمنع بذلك الفعالية المكونة للخثار للثرومبين. يمتلك Lepirudin تأثيراً ضئيلاً على تكدس الصفيحات. إن إعطاءه الوريدي (الشكل 20-18) فعال في معالجة قلة الصفيحات المحرضة بالهيبارين والاضطرابات الخثارية الصمية الأخرى، ويمكنه أن يقي من المضاعفات الخثارية الصمية الإضافية. عمره النصفي حوالي الساعة، ويخضع للحلمهة. يطرح الدواء وشدفاته في البول. النزف هو التأثير الضائر الرئيسي للمعالجة بـ Lepirudin، وقد يتفاقم بمشاركته بأدوية حالة للخثرة مثل ستربتوكيناز أو ألتيبلاز. إن حوالي نصف المرضى المعالجين بـ Lepirudin يطورون أضداداً له، إلا أن المعقد دواء–ضد يحتفظ بالفعالية المضادة للخثار، وبما أن إطراحه البولي أبطأ من الدواء الحر ولذلك فقد يزداد التأثير المضاد للخثار. من الضروري مراقبة aPTT والوظيفة الكلوية عند المرضى المعالجين بـ Lepirudin.



الشكل 18.20
إعطاء الـ Lepirudin

2. Argatroban: هو مضاد تخثر ذو حجم جزيئي صغير، ويثبط الثرومبين بشكل

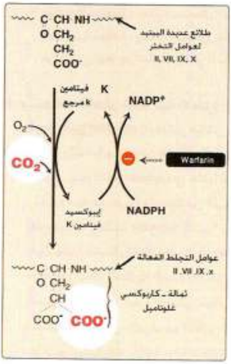
مباشر. يستعمل بشكل وقائي لمعالجة الخثار عند المرضى المصابين بـ HIT، كما تمت الموافقة على استعماله خلال التداخلات الإكليلية عبر الجلد عند المرضى المعرضين لخطر حدوث HIT. يستقلب الدواء في الكبد ويمتلك عمراً نصفياً حوالي 50 دقيقة. تتم مراقبته بواسطة aPTT، كما يجب مراقبة الخضاب والهيماتوكريت. ولأن هذا الدواء يستقلب في الكبد فقد يستعمل عند مرضى القصور الكلوي، بينما يجب أن يستعمل بحذر عند مرضى القصور الكبدي. وكما بالنسبة للأدوية الأخرى في هذا الصنف، فإن التأثير الجانبي الرئيسي له هو النزف.

3. Fondaparinux: هو أول دواء صنعي صرف في مجموعة مضادات التخثر خماسية السكاريد، وهو مشتق بدون فعالية حيوية متغيرة. مؤخراً تمت الموافقة من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على استعماله للوقاية من الخثار الوريدي العميق الذي قد يؤدي إلى الصمة الرئوية عند مرضى خضعوا لجراحة كسر الورك، أو جراحة تبديل الورك، أو جراحة تبديل الركبة. إن هذا الدواء يثبط فقط العامل العاشر المفعل بشكل انتقائي. وبارتباطه الانتقائي بمضاد الثرومبين III فإن هذا الدواء يقوي (300-1000 مرة) التعديل الفطري للعامل العاشر المفعل بواسطة مضاد الثرومبين III. إن امتصاصه جيد بالطريق تحت الجلد وحرائكه الدوائية متوقعة. يتطلب هذا الدواء مراقبة أقل من الهيبارين. يطرح هذا الدواء عبر البول بشكل أساسي بدون تبدل، ويبلغ العمر النصفي للإطراح 17-21 ساعة. من مضادات الاستطباب القصور الكلوي الشديد (<30 مل/د). النوب النزفية هي التأثير الجانبي الرئيسي له. أما نقص الصفيحات، وخاصة النمط II، فهو ليس مشكلة، كما قد يستخدم هذا الدواء عند وجود HIT.

C. معاكسات الفيتامين K

تعود فعالية مضادات التخثر الكومارينية، التي تتضمن الوارفارين Warfarin و Dicumarol إلى قدرتها على معاكسة وظائف تميم الفيتامين K. إن مضاد التخثر الكومارينى المفيد علاجياً هو الوارفارين. في البدء استعمل الوارفارين كمبيد للقوارض، ويستعمل الآن سريرياً على نحو واسع كمضاد تخثر فموي. لقد تناقص استعمال معاكسات الفيتامين K مع توافر LMWHs ومثبطات التكدس الصفيحي. إن المراضة المحتملة المرتبطة باستعمال هذه العوامل تجعل من الأهمية تحديد المرضى المعرضين لحدوث الخثار، وحتى المراقبة الدقيقة للمحافظة على زمن البروثرومبين أعلى من القيم الطبيعية بـ 1.5-2.5 ضعف لا يقي من مضاعفات عند حوالي 20% من المرضى.

1. **آلية الفعل:** تتطلب العديد من عوامل التخثر البروتينية (التي تشمل العوامل II، VII، IX، X؛ راجع الشكل 20-10) فيتامين K كتميم من أجل تركيبها في الكبد. تخضع تلك العوامل لتحوير بعد الترجمة معتمد على الفيتامين K حيث تتم كربكسلة عدد من ثمالات حمض الغلوتاميك لتشكل ثمالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك (الشكل 19.20). ترتبط ثمالات حمض غاما كربوكسي غلوتاميك بشوارد الكالسيوم التي تعد ضرورية للتداخل بين عوامل التخثر وأغشية الصفيحات، في تفاعلات


C CH NH
O CH2
CH2
COO-
طلائع عديدة الببتيد لعوامل التخثر II, VII, IX, X
فيتامين K مرجع
K
NADP+
O2
CO2
Warfarin
إيبوكسيد فيتامين K
NADPH
عوامل التجلط الفعالة II ,VII ,IX ,x
C CH NH
O CH2
CH
COO- COO-
ثمالة - كاربوكسي غلوتاميل

الشكل 19.20
آلية فعل الوارفارين NADP+= الشكل المؤكسد من النيكوتيناميد - أدينين ثنائي النيكليوتيد فسفات NADPH= الشكل المرجع من النيكوتيناميد - أدينين ثنائي النيكليوتيد فسفات

الكربكسلة، يثبت الكربوكسيلاز المعتمد على الفيتامين K ثاني أكسيد الكربون (CO_2) ليشكل مجموعة COOH جديدة على حمض الغلوماميك. خلال هذا التفاعل يتحول التميم المرجّع من الفيتامين K إلى فيتامين K إيبوكسايد. يعاد استحداث الفيتامين K من الإيبوكسيايد بتوسط إنزيم فيتامين K إيبوكسايد ريدكتاز-الإنزيم الذي يُثبط من قبل الوارفارين. يؤدي إعطاء الوارفارين إلى إنتاج عوامل تخثر ذات فعالية منخفضة (10-40 % من الطبيعي) بسبب نقص سلاسل غاما كربوكسي غلوتاميل الجانبية. وخلافا للهيبارين فإن تأثيرات الوارفارين المضادة للتخثر لا تلاحظ إلا بعد مضي 8-12 ساعة من إعطاء الدواء، ولكن ذروة التأثير قد تتأخر حتى 72-96 ساعة-الوقت المطلوب لاستنفاذ عوامل التخر التي في الدوران. يمكن التغلب على التأثيرات المضادة للتخثر للوارفارين بإعطاء الفيتامين K، ولكن ذلك قد يأخذ 24 ساعة (الوقت اللازم لتدرك عوامل التخثر الموجودة مسبقا).

2. الاستعمالات العلاجية

يستعمل الوارفارين للوقاية من تطور أو نكس الخثار الوريدي العميق الحاد أو الانصمام الرئوي بعد المعالجة الابتدائية بالهيبارين، كما يستعمل في الوقاية من الانصمام الخثري الوريدي خلال الجراحات العظمية أو النسائية. وعلى سبيل الوقاية يستعمل الوارفارين عند المرضى المصابين باحتشاء العضلة القلبية الحاد أو الرجفان الأذيني المزمن أو اللذين لديهم صمامات قلبية صنعية.

3. الحرائك الدوائية

a. **الامتصاص:** يمتص الوارفارين بسرعة بعد إعطائه فموياً (توافر حيوي 100%مع تنوع طفيف بين المرضى). قد يؤخر الطعام امتصاص الدواء ولكنه لا يؤثر على درجة امتصاصه. يرتبط 99% من الوارفارين بألبومين البلازما، الأمر الذي يمنع انتشاره إلى السائل الدماغي الشوكي والبول وحليب المرضع. إن الأدوية ذات الألفة الأعلى للارتباط بالألبومين، مثل السلفاميدات، يمكنها أن تزيح مضاد التخثر وتؤدي إلى ازدياد عابر في فعاليته. يعبر الوارفارين الحاجز المشيمي بسهولة. إن وسطي العمر النصفي للوارفرين هو 40 ساعة تقريبا، ولكن هذه المدة تتغير بشكل كبير بين الأشخاص. زمن البروثرومبين هو مقياس للسبيل الخارجي، ويمكن الاستفادة منه في مراقبة المعالجة بالوارفارين. في التسعينيات، تم اعتماد النسبة المعيارية العالمية لمراقبة تركيز الوارفارين، وتفيد قيمتها في تصحيح التنوعات التي قد تحصل بين الكواشف، أو بين المستشفيات، أو عندما يحصل مستشفى واحد على الكثير من الكواشف الجديدة. إن الهدف في المعالجة بالوارفارين هو قيمة بين 2-3 من أجل معظم الاستطبابات وبين 2.5-3.5 في المرضى الذين لديهم صمامات قلبية ميكانيكية.

b. **مصير الوارفارين:** يؤدي استقلاب الوارفارين بسيتوكروم P450 إلى تشكل منتجات عاطلة، يتم اقترانها بحمض الغلوكورونيك ثم تطرح في البول والبراز.

4. التأثيرات الضائرة

a. **اضطرابات نزفية:** يعتبر النزف الارتكاس الضائر الرئيسي الناجم عن استعمال الوارفارين. ولذلك من الضروري مراقبة التأثير المضاد للتخثر وضبطه بشكل متكرر. يمكن أن يعالج النزف القليل بسحب الدواء وإعطاء الفيتامين K_1 فمويا، بينما يتطلب النزف الشديد إعطاء جرعات أكبر من الفيتامين K بالطريق الوريدي. ولإيقاف النزف قد يستعمل أيضا الدم الكامل أو البلازما المجمدة أو البلازما المركزة الحاوية على عوامل الدم. من المضاعفات النادرة للوارفارين آفات جلدية وتنخر، وتشاهد بشكل رئيسي عند النساء. كما قد تحدث متلازمة

الإصبع البنفسيجية وتتضمن ألماً وازرقاقاً في إصبع القدم نتيجة صمات ناتجة عن عصائد كوليستيرولية.

b. **التداخلات الدوائية:** يتداخل الوارفارين مع قائمة طويلة جداً من الأدوية التي تقوي أو تضعف تأثيره المضاد للتخثر. ويظهر الشكل 20-20 أهم هذه التداخلات.

c. **الحالات المرضية:** إن عوز الفيتامين K، والمرض الكبدي الذي يضعف تركيب عوامل التجلط أو يؤثر على استقلاب الوارفارين، وحالات فرط الاستقلاب التي تزيد تقويض عوامل التجلط المعتمدة على الفيتامين K، تستطيع جميعها أن تؤثر على حالة نقص بروثرومبين الدم عند المريض وتقوي الاستجابة لمضادات التخثر الفموية.

d. **مضادات الاستطباب:** يجب عدم استعمال الوارفارين مطلقاً أثناء الحمل لأنه مشوه للأجنة ويسبب الإجهاض وعيوباً ولادية.

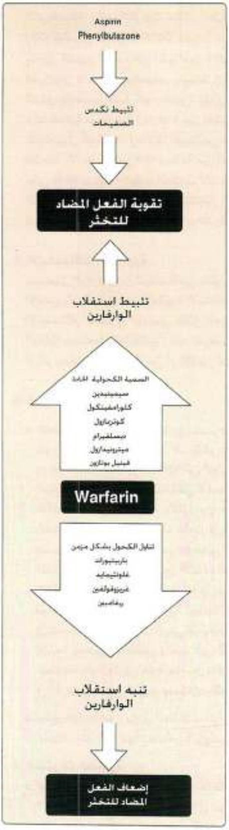
VII. الأدوية الحالة للخثرة Thrombolytic drugs

يمكن معالجة الأمراض الخثارية الصمية الحادة عند بعض المرضى بإعطاء عوامل تفعّل تحول مولد البلازمين إلى بلازمين—هو إنزيم سيرين بروتياز يحلمه الفايبرين وبالتالي يذيب الجلطات (الشكل 20-21). يعتبر Streptokinase أحد أول هذه العوامل المستعملة، وهو يسبب حالة حالّة للخثرة معممة جهازية فيؤدي إلى مشاكل نزفية. يعمل Alteplase بشكل موضعي أكثر على الفايبرين الخثاري ليسبب انحلال الفايبرين. الشكل 20-22 يقارن هذه الأدوية الحالة للخثرة وذات الاستعمال الواسع. لقد بينت الخبرة السريرية أن النجاعة تقريباً متماثلة بين ستربتوكيناز وألتيبلاز. وللأسف فإن المعالجة الحالة للخثرة غير ناجحة عند حوالي عشرين بالمئة من الشرايين المحتشية، وأن حوالي 15% من الشرايين المفتوحة سوف تغلق لاحقاً مرة ثانية. في حالة احتشاء العضلة القلبية الحاد، يحتفظ بالأدوية الحالة للخثرة لهؤلاء الذين لا يكون التوسيع الوعائي Angioplasty ممكناً لديهم، أو حتى يؤخذ المريض إلى مركز يقوم بإجراء التداخلات الإكليلية عبر الجلد. يمكن للأدوية الحالة للفايبرين أن تحل كلا من الخثرات الطبيعية والمرضية.

A. الخصائص المشتركة للعوامل الحالة للخثرة

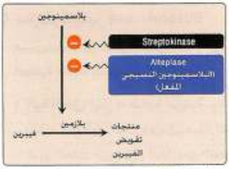
1. **آلية الفعل:** تشترك حالات الخثرة في بعض الملامح المشتركة. تعمل جميعها إما مباشرة أو غير مباشرة على تحويل مولد البلازمين إلى بلازمين الذي بدوره يشطر الفايبرين فيحل الخثرة (راجع الشكل 20-21). يحدث ذوبان الخثرة وعود الإرواء بشكل متكرر جداً عندما تبدأ المعالجة باكراً بعد تشكل الجلطة، وذلك لأن الجلطة تصبح أكثر مقاومة للانحلال مع مرور الوقت. إلا أنه قد تزداد الخثرات الموضعية عند انحلال الجلطة مما يؤدي إلى تعزيز تكدس الصفيحات والخثار. تشمل استراتيجيات الوقاية من ذلك إعطاء أدوية مضادة للصفيحات مثل الأسبرين أو مضادات التخثر مثل الهيبارين.

2. **الاستعمالات العلاجية:** لقد استعملت الأدوية الحالة للخثرة أصلاً في معالجة الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي الخطير، ولكن هذه الاستعمالات


Aspirin
Phenylbutazone
تثبيط تكدس الصفيحات
تقوية الفعل المضاد للتخثر
تثبيط استقلاب الوارفارين
السمية الكحولية الحادة
سيميتيدين
كلورامفينكول
كوترمازول
ديسلفيرام
ميترونيدازول
فينيل بوتازون
Warfarin
تناول الكحول بشكل مزمن
باربيتورات
غلوتيثيميد
غريزوفولفين
ريفامبين
تنبه استقلاب الوارفارين
إضعاف الفعل المضاد للتخثر

الشكل 20.20
الأدوية المؤثرة على الفعل المضاد للتخثر للورفارين.

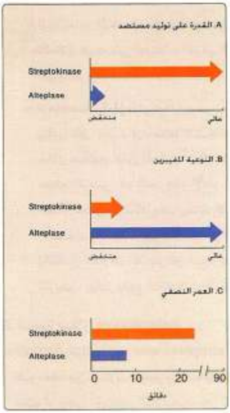
أصبحت أقل تواتراً الآن. إن قدرتها على إحداث النزف قد قللت من استعمالها في معالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد والخثار الشرياني المحيطي. تساعد العوامل الحالة للخثرة على استعادة وظيفة القثاطر والتحويلات، من خلال حل الجلطات التي تسبب الانسداد. تستعمل الأدوية الحالة للخثرة أيضاً لحل الخثرات التي تسبب السكتة.



الشكل 21.20
تفعيل البلاسمينوجين بالعوامل الحالة للفايبرين.

3. **الحرائك الدوائية:** في احتشاء العضلة القلبية، يعتبر إعطاء الدواء في الأوعية التاجية هو السبيل الأكثر موثوقية لإعادة فتح الأوعية المسدودة (Recanalazation)، ولكن القثطرة القلبية قد لا تكون ممكنة في النافذة العلاجية من 2-6 ساعات، التي يقل بعدها احتمال إنقاذ العضلة القلبية. ولذلك تعطى عادة الأدوية الحالة للخثرة وريدياً لأنه طريق سريع وغير مكلف، وليس له مخاطر القثطرة.

4. **التأثيرات الضائرة:** الأدوية الحالة للخثرة لا تميز بين الفايبرين الموجود في الخثرة غير المرغوبة والفايبرين في السدادة الإرقائية المفيدة، ولذلك يعد النزف تأثيراً جانبياً رئيسياً. مثلاً، بعد حقن دواء حال للخثرة، قد تنزف آفة سابقة غير متوقعة، مثل قرحة هضمية (الشكل 20-23). يمنع استعمال هذه الأدوية عند وجود جروح في طور الشفاء، وفي الحمل، وعند وجود قصة حادث وعائي دماغي، أو سرطان انتقالي. باستمرار وجود منبهات مكونة للخثار قد يعود الخثار ليتشكل من جديد بعد حل الجلطة البدئي.



الشكل 22.20
مقارنة بين الستربتوكيناز والألتيبلاز.

B. Alteplase

عُرف سابقاً باسم (مفعّل مولّد البلازمين النسيجي أو tPA)، وهو بروتياز سيرين، مشتق أصلاً من خلايا الميلانوما البشرية، ويتم الحصول عليه الآن بتقنية DNA المؤشب.

1. **آلية الفعل:** يمتلك Alteplase ألفة منخفضة نحو مولد البلازمين الحر الموجود في البلازما، ولكنه يفعّل مولد البلازمين المرتبط مع الفايبرين في الخثرة أو في السدادة الإرقائية بسرعة. لذلك يوصف Alteplase بأنه انتقائي للفايبرين، وبجرعاته المنخفضة يمتلك ميزة حل الفايبرين فقط، بدون تقويض غير مرغوب للبروتينات الأخرى-وخاصة الفايبرينوجين. إن ذلك يختلف مع الستربتوكيناز الذي يؤثر على مولد البلازمين الحر ويحرض حالة عامة من انحلال الفايبرين. [في المستويات العلاجية للألتيبلاز المستعملة سريرياً في الوقت الحالي، قد يتفعل مولد البلازمين مؤدياً إلى النزف].

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل الألتيبلاز لمعالجة احتشاء العضلة القلبية، والانصمام الرئوي الضخم، والسكتة الإقفارية الحادة. يبدو أن Alteplase يتفوق على الستربتوكيناز في إذابته للجلطات القديمة، كما أنه قد يرخص لاستعمالات أخرى. يعطى الألتيبلاز خلال ثلاث ساعات من بدء السكتة الأقفارية فيحسن النتيجة السريرية بشكل كبير—حيث يستطيع المريض القيام بنشاطات المعيشة اليومية (الشكل 20-24). Reteplase (Retavase) هو مشابه للألتيبلاز ويمكن استعماله كبديل.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتلك الألتيبلاز عمراً نصفياً قصيراً جداً (حوالي خمسة دقائق) ولذلك يعطى بجرعة إجمالية 0.9 ملغ/كغ، يعطى منها 10% على شكل حقنة وريدية، ويسرب الباقي من الدواء خلال ستين دقيقة.

4. **التأثيرات الضائرة:** قد تحدث مضاعفات نزفية، تشمل نزوفاً هضمية ودماغية.

C. ستربتوكاينيز Streptokinase

هو بروتين خارج خلوي، منقى، مستخرج من مرق مزرعة المجموعة C من المكورات العقدية الحالة للدم بيتا.

1. **آلية الفعل:** ليس له فعالية إنزيمية، وإنما يشكل بدلاً من ذلك معقداً واحداً-إلى-واحد مع مولد البلازمين. إن هذا المعقد الفعال إنزيمياً يحول مولد البلازمين غير المعقد إلى إنزيم البلازمين الفعال (الشكل 20-25). وبالإضافة إلى حلمهة سدادات الفايبرين، يحفز هذا المعقد أيضاً تقويض الفايبرينوجين وعوامل التجلط V و VII (الشكل 20-26).

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل هذا الدواء في الانصمام الرئوي الحاد، والخثار الوريدي العميق، واحتشاء العضلة القلبية الحاد، والخثار الشرياني، والتحويلات ذات المداخل المسدودة.

3. **الحرائك الدوائية:** تطبق المعالجة بالستربتوكاينيز خلال أربع ساعات من احتشاء العضلة القلبية ويسرب لمدة ساعة واحدة. عمره النصفي أقل من نصف ساعة. يراقب زمن الثرومبوبلاستين ويضبط على 2-5 أضعاف قيمة الشاهد، وعند إيقاف المعالجة قد يعطى الهيبارين أو مضادات التخثر الفموية.

4. **التأثيرات الضائرة**

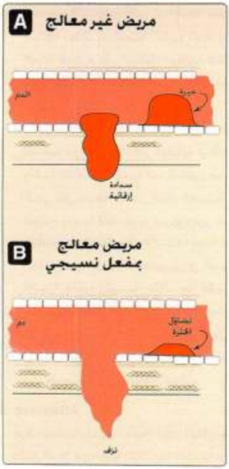
a. **الاضطرابات النزفية:** يؤدي تفعيل مولد البلازمين الدوراني إلى ارتفاع مستويات البلازمين الذي قد يؤهب للنزف بإذابته للسدادات الإرقائية (راجع الشكل 20-23). في بعض الحالات النزفية النادرة المهددة للحياة قد يعطى حمض أمينوكابرويك Aminocaproic Acid.

b. **فرط الحساسية:** إن ستربتوكاينيز هو بروتين غريب ومولد للضد. يحدث طفح وحمى ونادراً تأق. وحيث أن معظم الأشخاص لديهم إصابة سابقة بالمكورات العقدية خلال حياتهم، فمن المحتمل أن تتواجد أضداد دورانية ضد الستربتوكاينيز عند معظم المرضى. قد تتحد هذه الأضداد مع الستربتوكاينيز وتعدل من خصائصه الحالة للخثرة. ولذلك يجب وصف كميات كافية من الستربتوكاينيز للتغلب على الأضداد وتقديم تركيز علاجي من البلازمين. إن الحمى، والتفاعلات الأرجية والفشل العلاجي قد يترافق مع وجود أضداد مضادة للمكورات العقدية عند المريض، يعادل وقوع التفاعلات التحسسية حوالي 3%.

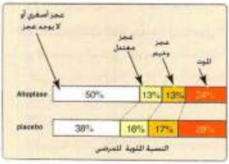
D. أنيستريبلاز Anistreplase

(anisoylated plasminogen streptokinase activator complex)

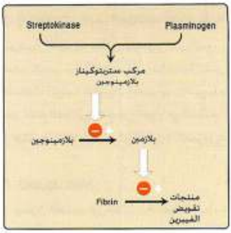
هو معقد من ستربتوكاينيز وبلاسمينوجين، ويعتبر طليعة دوائية. ستربتوكاينيز يجب أن يحرر، ويتحول البلاسمينوجين فقط إلى بلاسمين.



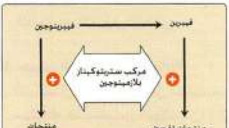
الشكل 23.20
تقويض خثار غير مرغوب به وسدادة إرقائية مفيدة بواسطة مفعلات البلاسمينوجين.



الشكل 24.20
نتائج 12 شهر لمرضى سكتة دماغية عولجت بالـ Alteplase خلال ثلاث ساعات من بدء الأعراض مقارنة مع مرضى عولجوا بالغُفل.



الشكل 25.20
آلية فعل الستربتوكيناز



الشكل 26.20
يقوض الستربتوكيناز كلاً من الفايبرين والفايبرينوجين.

VII. الأدوية المستعملة لمعالجة النزف

قد تكون المشاكل النزفية ناجمة عن حالات مرضية طبيعية مثل الناعور، أو ناجمة عن حالات انحلال الفايبرين بعد الجراحة الهضمية أو استئصال البروستات. قد يحدث النزف بسبب استعمال مضادات التخثر. إن بعض البروتينات الطبيعية والفيتامين K والمعاكسات التركيبية فعالة في التحكم بهذا النزيف. فمثلاً ينتج الناعور عن عوز عوامل التخثر البلازمية غالباً العامل الثامن VIII والتاسع IX. تتوافر مستحضرات مركزة من هذه العوامل من متبرعين بشر. إلا أن هذه المستحضرات تحمل خطر نقل الأخماج الفيروسية. يعتبر نقل الدم خياراً أيضاً لمعالجة النزف الشديد.

A. Tranexamic acid و Aminocaproic acid

يمكن السيطرة على حالات انحلال الفايبرين بإعطاء حمض أمينوكابرويك أو حمض ترانكساميك. وهما دواءان تركيبيان، ويثبطان تفعيل مولد البلازمين، وهما فعالان فموياً، ويطرحان في البول. الخثار داخل الوعائي هو تأثير جانبي محتمل لهما.

B. Protamine sulfate

يعاكس البروتامين سلفات التأثيرات المضادة للتخثر للهيبارين. يشتق هذا البروتين من نطاف أو خصى الأسماك، وهو غني بالآرجينين الذي يفسر قلويته. يتداخل البروتامين المشحون إيجابياً مع الهيبارين المشحون سلبياً مشكلاً معقداً ثابتاً بدون فعالية مضادة للتخثر. من التأثيرات الضائرة للدواء فرط الحساسية والزلة والتبيغ وبطء القلب وهبوط ضغط الدم عند الحقن السريع.

C. الفيتامين K

يمكن للفيتامين K1 (Phytonadione) أن يوقف النزف الناجم عن مضادات التخثر الفموية وذلك لأن هذه المواد تؤثر على فعل هذا الفيتامين (الشكل 19-20). إن الاستجابة للفيتامين K بطيئة وتحتاج 24 ساعة (الوقت اللازم لتركيب عوامل تخثر جديدة). ولكن عندما يكون الإرقاء الفوري مطلوباً فيجب تسريب البلازما الطازجة.

D. Aprotinin

هو مثبط بروتياز السيرين، يوقف النزف بحصاره للبلازمين. يمكنه أن يثبط الستربتوكاينيز. يستعمل للوقاية لإنقاص فقد الدم حول العمل الجراحي، ولإنقاص الحاجة لنقل الدم عند المرضى الخاضعين لجراحة المجازة القلبية الرئوية. قد يضعف وظيفة الكلية وقد يسبب تفاعلات فرط تحسس (تأقاني)، ويجب أن لا يعطى للمرضى الذين تناولوه خلال السنة السابقة بسبب احتمال حدوث تفاعلات تأقانية.

IX. العوامل المستعملة في معالجة فقر الدم

يعرف فقر الدم على أنه انخفاض تركيز هيموغلوبين البلازما إلى ما دون الطبيعي إما بسبب نقص عدد الكريات الحمراء في الدوران أو نقصان الهيموغلوبين الإجمالي في وحدة حجمية من الدم. وقد ينتج فقر الدم عن فقد مزمن للدم، شذوذات نقي العظم،

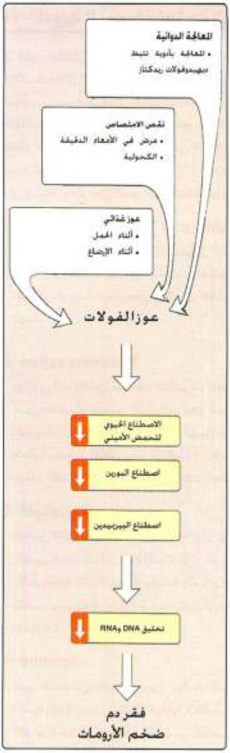
ازدياد انحلال الدم، الخباثات، أعواز غدية صماوية، قصور الكلية، وعدد من الحالات المرضية الأخرى. يمكن تصحيح فقر الدم، مؤقتاً على الأقل، بنقل الدم الكامل. يمتلك عدد كبير من الأدوية تأثيرات سمية على الدم، أو على إنتاج الهيموغلوبين، أو على الأعضاء المولدة للكريات الحمراء، والتي بدورها قد تسبب فقر الدم. إضافة لذلك فإن فقر الدم الغذائي ينتج عن أعواز في النظام الغذائي لمواد مثل الحديد أو حمض الفوليك أو فيتامين B_{12} (سيانوكوبالامين) الضرورية للتكوين الطبيعي للكريات الحمراء.

A. الحديد Iron

يخزن الحديد في خلايا مخاطية الأمعاء على شكل فيريتين (معقد بروتين-حديد) إلى أن يحتاج الجسم إليه. ينتج عوز الحديد من فقد الدم الحاد أو المزمن، أو نقص المدخول خلال فترات النمو المتسارع عند الأطفال، أو بسبب الحيض الغزير أو الحمل عند النساء. إذاً، ينتج عوز الحديد من توازن سلبي للحديد ناجم عن نفاذ مخازن الحديد و/أو مدخول غير كاف، إلى أن يسبب فقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ. يتطلب الأمر إعطاء سلفات الحديد Ferrous sulfate لتصحيح العوز. أما التأثيرات الضائرة الرئيسية لمستحضرات الحديد فهي الاضطرابات الهضمية الناتجة عن التخريش الموضعي.

B. حمض الفوليك Folic Acid

الاستعمال الرئيسي لحمض الفوليك هو معالجة حالات عوزه الناجمة عن نقص مستوياته. قد ينجم عوز الفولات من 1) ازدياد الطلب (كما في الحمل والإرضاع)، أو 2) ضعف الامتصاص الناجم عن حالة مرضية في الأمعاء الدقيقة، أو 3) الكحولية، أو 4) المعالجة بأدوية مثبطة للدايهيدروفولات ريدكتاز (مثل Methotrexate أو Trimethoprim). النتيجة الرئيسية لعوز حمض الفوليك هي فقر الدم ضخم الأرومات الناتج عن نقص تركيب البورينات والبيريميدين مما يؤدي إلى عدم قدرة النسيج المكون للدم على صنع DNA والتكاثر (الشكل 20-27). [لاحظ: من المهم تقييم سبب فقر الدم ضخم الأرومات قبل البدء بالعلاج، إذ أن عوز الفيتامين B_{12} وعوز الفولات يسببان أعراضاً متشابهة (انظر أدناه).] يمتص حمض الفوليك جيداً من الصائم ما لم يكن هناك حالة مرضية. إذا تم تناول كميات مفرطة من الفيتامين فستطرح في البول والبراز. يعطى حمض الفوليك فموياً ولا يعرف له سمية.



الشكل 27.20
أسباب وعواقب نفاذ حمض الفوليك.

C. سيانوكوبولامين Cyanocobalamin (فيتامين B_{12})

يمكن أن ينجم عوز الفيتامين B_{12} عن انخفاض مستوياته القوتية، ولكن السبب الأكثر شيوعاً هو ضعف امتصاص الفيتامين نتيجة فشل الخلايا الجدارية المعدية في إنتاج العامل داخلي المنشأ (كما في فقر الدم الخبيث) أو فقد فاعلية المستقبل الضروري لقبط الفيتامين في الأمعاء. العامل الداخلي هو بروتين سكري تنتجه الخلايا الجدارية في المعدة وهو ضروري من أجل امتصاص الفيتامين B_{12}. إن المرضى الذين خضعوا لعمليات تخفيف الوزن (الهضمية) يجب أن يتناولوا جرعات كبيرة من الفيتامين B_{12}، عبر الفم أو تحت اللسان أو جرعة واحدة شهرياً بالطريق الخلالي. يمكن أيضاً لمتلازمات سوء الامتصاص غير النوعية أو استئصال (قطع

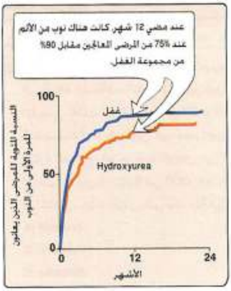
المعدة) أن تسبب عوز الفيتامين B_{12}. قد يعطى الفيتامين B_{12} فموياً (عوزه الغذائي) أو حقناً عضلياً أو عميقاً تحت الجلد (في فقر الدم الخبيث). [لاحظ أن إعطاء حمض الفوليك لوحده يعاكس الخلل الدموي وبالتالي يقنّع عوز فيتامين B_{12} مما يسبب أذية عصبية وظيفية شديدة في الأعصاب. لذلك يجب عدم معالجة فقر الدم ضخم الأرومات بحمض الفوليك لوحده، وإنما يجب أن يعالج بمشاركة من حمض الفوليك وفيتامين B_{12}.] يجب أن تستمر المعالجة مدى الحياة عند المريض الذي يعاني من فقر الدم الخبيث. لم يعرف تأثيرات ضائرة لهذا الفيتامين.

D. إريثروبوييتين Erythropoietin وداربيبوييتين Darbepoietin

هو بروتين سكري، يصنع بشكل طبيعي في الكلية، وينظم تكاثر الكرية الحمراء وتمايزها في نقي العظام. يعتبر الأريثروبيوتين البشري، المصنع بتقنية DNA المؤشب، فعالاً في معالجة فقر الدم الناجم عن المرضى الكلوي بمرحلته الأخيرة، وفقر الدم المرافق للخمج بفيروس نقص المناعة المكتسب، وفقر الدم عند بعض مرضى السرطان. داربيبوييتين هو نسخة مديدة التأثير من الإريثروبوييتين ويختلف عنه بإضافة سلسلتين من الكاربوهيدرات تحسنان فعاليته الحيوية، ولذلك فإن تصفية الداربيبوييتين أقل وعمره النصفي أطول بثلاث مرات عمر الإريثروبوييتين. وبسبب بدء فعله المتأخر فليس للداربيبوييتين قيمة في معالجة فقر الدم الحاد. إن إضافة الحديد إلى المعالجة قد يكون ضرورياً للتأكد من حدوث استجابة كافية. يعطى هذا البروتين عادة بالطريق الوريدي عند مرضى التحال الكلوي، إلا أن الطريق تحت الجلد هو المفضل. الآثار الجانبية عموماً جيدة التحمل ولكن قد تتضمن ارتفاعاً في ضغط الدم وألماً مفصلياً في بعض الحالات. [لاحظ قد ينتج فرط ضغط الدم عن ازدياد المقاومة الوعائية المحيطية و/أو لزوجة الدم]. عندما يعطى الإريثروبوييتين لتحقيق تركيز خضاب أعلى من 12 غ/دل فقد تحدث حوادث قلبية وعائية خطيرة ومهددة للحياة، كما قد يزداد احتمال الوفاة، وقد يقصر الزمن لتطور الورم، وقد تنقص البقيا. تتضمن التوصيات لجميع المرضى الذين يتناولون الإريثروبوييتن تناول جرعة أصغرية لا ترفع مستوى الخضاب أكثر من 12 غ/دل من ولا تزيد عن 1 غ/دل كل أسبوعين.

X. العوامل المستعملة في معالجة فقر الدم المنجلي

بينت التجارب السريرية أن هيدروكسي يوريا Hydroxyurea يمكن أن يحسن المساق السريري لفقر الدم المنجلي (الشكل 20-28). يستعمل الهيدروكسي يوريا حالياً لمعالجة ابيضاض الدم نقوي المنشأ وفي معالجة كثرة الحمر الحقيقية. في فقر الدم المنجلي يزيد الدواء مستويات الهيموغلوبين الجنيني بشمل واضح مما يخفف (ويمدد) من الهيموغلوبين الشاذ Hbs) S). تأخذ هذه العملية عدة أشهر. إن بلمرة الهيموغلوبين الشاذ HbS) S) تتأخر عند المرضى المعالجين، فلا تحدث النوب الألمية الناجمة عن سد الخلايا المنجلية للأوعية الشعرية ونقص أكسيجين النسيجي. تتضمن التأثيرات الجانبية المهمة لهيدروكسي يوريا تثبيط نقي العظام والتهاب الأوعية الجلدية. من الضروري إعطاء الهيدروكسي يوريا تحت إشراف طبيب متمرس في علاج داء الخلايا المنجلية.



الشكل 28.20
تأثيرات المعالجة بالـ Hyroxurea على النسبة المئوية للمصابين بفقر الدم المنجلي الذين يعانون للمرة الأولى من النوب.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.20. امرأة عمرها 22 عاماً تعاني من ألم وتورم في الساق اليمنى أتت إلى غرفة الإسعاف. أظهر التصوير فوق الصوتي خثاراً في الوريد المأبضي. كانت المرأة حاملاً في الثلث الثاني من الحمل، وعولجت لمدة سبعة أيام بهيبارين غير مجزأ وريدياً. تلاشى الألم خلال فترة العلاج، ثم خُرجت المريض من المشفى في اليوم الثامن. أي من الأدوية التالية هي الأكثر ملاءمة لمتابعة المعالجة خارج المستشفى، حيث تعيش على بعد مئة ميل من أقرب مشفى؟

A. Warfarin.
B. Aspirin.
C. Alteplase.
D. هيبارين غير مجزأ.
E. LMWH.

الجواب: E. يمتلك LMWH استجابة للجرعة مولوفة، ويمكن أن تعطى حقناً تحت الجلد وفي المنزل عند بعض المرضى بعد أن يكونوا قد علّموا على طريقة الحقن المنزلي. لا تعبر LMWHs المشيمة ولا تبدي تأثيرات مشوهة للجنين. أما الوارفارين فهو مشوه للجنين ويمنع استعماله عند الحوامل. الأسبرين يثبط تكدس الصفيحات ويمتلك تأثيراً ضئيلاً على الخثار الوريدي الذي يتألف من فبرين مع قليل من الصفيحات. الألتيبلاز غير مستطب في الخثار الوريدي العميق.

2.20. مريض عمره 60 عاماً، شخص له خثار وريدي عميق، عولج المريض بلعة وريدية من الهيبارين ثم بدأ بهيبارين بالتقطير، وبعد ساعة نزف على نحو غزير من موضع فقر الوريد. أوقف استعمال الهيبارين، ولكن النزف استمر. أعطي البروتامين وريدياً وتوقف النزف. ماذا فعل البروتامين؟

A. قُوِّض الهيبارين.
B. عَطّل مضاد الثرومبين.
C. فعّل شلال التخثر.
D. فعّل العامل المفعِّل لمولد للبلازمين النسيجي.
E. ارتبط شاردياً مع الهيبارين.

الجواب = E. يتم تدبير النزف الشديد بإيقاف إعطاء الدواء أو بالمعالجة بسلفات البروتامين. إن البروتامين المسرب ببطء يرتبط شاردياً مع الهيبارين ويشكل معه معقداً عاطلاً ومستقراً.

3.20. مريض عمره 54 عاماً لديه صمام أبهري صنعي بديل، يشتكي لطبيب العائلة من براز أسود زفتي. كان فحصه الفيزيائي وعلاماته الحيوية ذات نتائج غير ملفتة للنظر، ما عدا وجود نزف تحت الملتحمة ولثة نازفة. كان فحص البراز إيجابي الهيم مع بيلة دموية. كان المريض يتناول الوارفارين فموياً منذ سنة حيث وضع له الصمام البديل. زمن البروثرومبين كان متطاولاً بشكل كبير. أي من العلاجات التالية ستقدم الشفاء الأسرع من النزف التالي للمعالجة بالوارفارين؟

A. فيتامين K وريدياً.
B. نقل البلازما المجمدة الطازجة.
C. البروتامين وريدياً.
D. السحب المفاجئ للمعالجة بالورافارين.
E. الإعطاء الوريدي للأضداد المضادة للوارفارين.

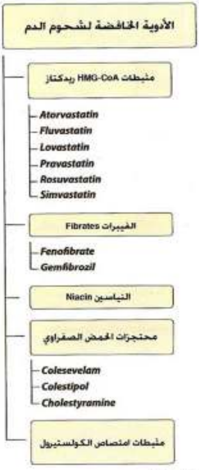
الجواب = B. قد يستعمل الدم الكامل أو البلازما المجمدة أو البلاما المركزة الحاوية على عوامل الدم لإيقاف النزف بسرعة. قد يعالج النزف الصغير بسحب الدواء وإعطاء الفيتامين K 1 فموياً. أما النزف الشديد فيتطلب جرعات أكبر من الفيتامين وريدياً. ولكن المعاكسة بعد إعطاء الفيتامين K تحتاج حوالي 24 ساعة. يستعمل البروتامين لتعديل الجرعة المفرطة من الهيبارين، وليس الوارفارين. إن السحب المفاجئ للوارفارين لن يكون له تأثير فوري لأن تأثيرات الوارفارين المضادة للخثار تحدث بين خمسة وسبعة أيام.

21

الأدوية الخافضة لشحوم الدم

I. نظرة عامة

يعتبر مرض القلب التاجي (CHD) سبباً لحوالي نصف الوفيات في أمريكا الشمالية. ويرتبط وقوع مرض القلب التاجي بارتفاع مستويات كل من كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) وثلاثي الغليسيريد وانخفاض مستويات البروتين الشحمي المرتفع الكثافة (HDL) كوليسترول. تشمل عوامل الاختطار الأخرى تدخين السجائر وفرط ضغط الدم والبدانة والسكري. قد ترتفع مستويات الكوليسترول نتيجة نمط الحياة (مثلاً، نقص التمرين واستهلاك الأغذية الحاوية على نسبة كبيرة من الحموض الدهنية المشبعة). قد ينتج فرط شحميات الدم أيضاً عن عيب مورثي موروث مفرد في استقلاب البروتين الشحمي، ولكن الأكثر شيوعا هو ترافق العوامل الوراثية مع عوامل نمط الحياة. إن التغيير الملائم في نمط الحياة مع إعطاء علاج دوائي ينقصان ترقي اللويحة التاجية، ويسببان تراجع الآفات الموجودة مسبقاً، وينقصان من الوفيات الناجمة عن مرض القلب التاجي بنسبة 30-40%. ويجب أخذ الأدوية الخافضة لشحوم الدم إلى أجل غير مسمى، لأنه عندما يتم إيقافها تعود مستويات الشحوم البلازمية إلى المستويات التي كانت عليها قبل المعالجة. يبين الشكل 21–1 الأدوية الخافضة للشحوم، أما الشكل 21-2 فيبين الاستقلاب الطبيعي للبروتينات الشحمية المصلية وخصائص الأنماط الرئيسية لفرط الشحميات الوراثي.


الأدوية الخافضة لشحوم الدم
مثبطات HMG-CoA ريدكتاز
Atorvastatin
Fluvastatin
Lovastatin
Pravastatin
Rosuvastatin
Simvastatin
الفيبرات Fibrates
Fenofibrate
Gemfibrozil
النياسين Niacin
محتجزات الحمض الصفراوي
Colesevelam
Colestipol
Cholestyramine
مثبطات امتصاص الكولستيرول

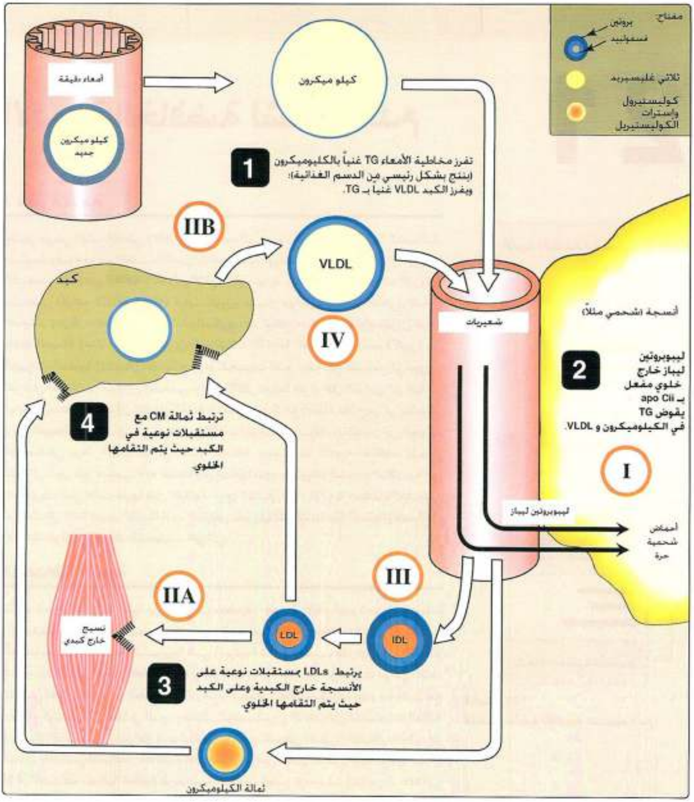
الشكل 1.21
ملخص للأدوية الخافضة لشحوم الدم.

II. أهداف المعالجة

تتألف شحوم البلازما غالباً من بروتينات شحمية – وهي مركبات كبيرة من الشحميات والبروتينات النوعية (صميم البروتين الشحمي Apolipoproteins). إن البروتينات الشحمية ذات الأهمية السريرية هي (مرتبة تنازلياً حسب قدرتها على إحداث العصيدة الشريانية): LDL ، و VLDL والكرومولين، و HDL. يترافق حدوث مرض القلب التاجي CHD على نحو إيجابي مع الارتفاع الإجمالي للكوليسترول، وبدرجة أشد مع ارتفاع كوليسترول LDL في الدم. وخلافا لكوليستيرول الـ LDL فإن المستويات العالية من HDL كوليسترول تترافق مع تناقص اختطار المرض القلبي (الشكل 21-3). إن الهدف الأساسي للمعالجة الخافضة للكوليستيرول هو إنقاص مستوى LDL. يبدي الشكل 21-4 الأهداف الحالية لمعالجة فرط شحوم الدم. تعتمد توصيات إنقاص الـ LDL إلى مستويات معينة يعتمد على وجود مرض قلبي تاجي مرافق وبعدد عوامل الاختطار القلبية. وكلما كان الاختطار الإجمالي القلبي الوعائي أكبر كانت المعالجة الخافضة لشحوم الدم الموصى بها أكثر هجومية.

A. الخيارات العلاجية لفرط كوليسترول الدم

عند المرضى المصابين بفرط شحميات الدم المعتدل، قد تؤدي تغيرات أسلوب الحياة مثل الحمية التمرين وإنقاص الوزن إلى تناقص معتدل في مستويات LDL وزيادة


مفتاح
بروتين
فسفوليبيد
ثلاثي غليسيريد
كوليستيرول واسترات الكوليستيريل
أمعاء دقيقة
كيلو ميكرون جديد
كيلو ميكرون
IIB
VLDL
IV
كبد
شعيريات
أنسجة (شحمي مثلاً)
I
ليبوبروتين ليباز
أحماض شحمية حرة
III
IIA
نسيج خارج كبدي
LDL
IDL
ثمالة الكيلوميكرون

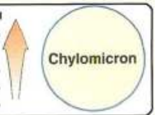
1 تفرز مخاطية الأمعاء TG غنياً بالكليوميكرون (ينتج بشكل رئيسي من الدسم الغذائية)؛ ويفرز الكبد VLDL غنيا بـ TG.

2 ليبوبروتين ليباز خارج خلوي مفعل بـ apo CII يقوض TG في الكيلوميكرون و VLDL.

3 يرتبط LDLs بمستقبلات نوعية على الأنسجة خارج الكبدية وعلى الكبد حيث يتم التقامها الخلوي.

4 ترتبط ثمالة CM مع مستقبلات نوعية في الكبد حيث يتم التقامها الخلوي.

الشكل 2.21
استقلاب ليبوبروتينات البلازما والأمراض الجينية المرافقة. تشير الأرقام الرومانية إلى الأنماط الوراثية لفرط شحميات الدم الملخصة في الصفحة المقابلة.

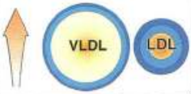


النمط الأول [فرط الكليو ميكرون العائلي]

- فرط كيلوميكرون الدم العائلي الصيامي الشديد، حتى باتباع حمية طبيعية الدسم،ينتج عنه ارتفاع كبير في مستويات ثلاثي الغليسيريد.
- عوز الليبوبروتين ليباز أو عوز صميم البروتين الشحمي CII النادر.
- لا يترافق النمط الأول بازدياد حدوث مرض القلب التاجي.
- المعالجة: حمية منخفضة الدهون. لا يوجد معالجة دوائية فعّالة للنمط الأول من فرط شحميات الدم

النمط IIA [فرط كوليستيرول الدم العائلي]

- ارتفاع LDL مع مستويات VLDL طبيعية نتيجة حصار تقويض LDL، فيؤدي إلى ارتفاع كولسيترول المصل مع TG طبيعي.
- ينجم عن عيوب في تركيب أو معالجة مستقبلات LDL.
- تتسرع أمراض القلب الإقفارية على نحو كبير
- المعالجة: الحمية، متخالف اللواقح: كوليسيتيرامين ونياسين، أو ستاتين.

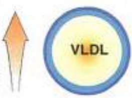


النمط IIB [فرط شحميات الدم العائلي المشترك (المختلط)]

- مشابه للنمط IIA عدا أنه يترافق بوجود ارتفاع VLDL، فيسبب ارتفاع TG المصل إضافة لارتفاع كوليستيرول المصل.
- ينتج عن فرط إنتاج VLDL من الكبد.
- نسبياً غير شائع.
- المعالجة: الحمية، المعالجة الدوائية مشابهة للنمط IIA.

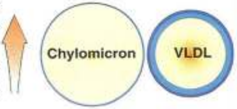
النمط III [شذوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم العائلي]

- يزداد مستوى IDL (المتوسط) فينتج عنه ازدياد TG والكوليستيرول.
- ينجم عن فرط إنتاج أو نقص استعمال IDL نتيجة طفرة في صميم البروتين E.
- تطور الأورام الصفراء والأمراض الوعائية المتسارعة في منتصف العمر
- المعالجة: الحمية، تتضمن المعالجة الدوائية النياسين والفينوفيبرات، أو الستاتين.



النمط IV [فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي]

- يزداد فيه مستوى VLDL، بينما يكون LDL طبيعياً أو ناقصاً، فينتج عنه كوليستيرول طبيعي أو مرتفع، وارتفاع شديد في TG الدوراني
- ينتج عن فرط إنتاج و/أو نقص إزالة TG (من VLDL) من المصل.
- هو مرض شائع نسبياً، له مظاهر سريرية قليلة إلى جانب المرض القلبي الاقفاري المتسارع. وكثيراً ما يكون مرضى هذا الاضطراب بدينين، وسكريين ومصابين بفرط حمض البول في الدم.
- المعالجة: الحمية، وعند الضرورة: معالجة دوائية تشمل النياسين و/أو الفينوفيبرات.

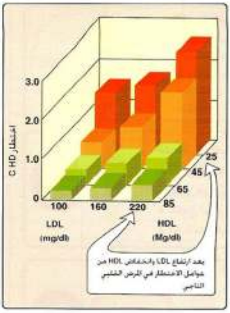


النمط V [فرط ثلاثي غليسريد الدم العائلي المختلط]

- ارتفاع VLDL وكيلوميكرون المصل. ويكون LDL طبيعياً أو ناقصاً، وينتج عنه ارتفاع الكولسيترول والخفاض كبير في مستويات TG.
- ينتج إما عن ازدياد إنتاج أو نقص تصفية VLDL والكيلوميكرون، عادة بسبب عيب مورثي.
- المعالجة: الحمية، عند الضرورة: معالجة دوائية تشمل النياسين، و/أو الفينوفيبرات، أو ستاتين

الشكل 2.21 (تتمة)

HDL. ولكن معظم المرضى لا يرغبون بتعديل أسلوب حياتهم على نحو كافٍ لتحقيق المستويات المهمة علاجيا لـ LDL، مما يتطلب معالجة دوائية. فعند المرضى الذين تتجاوز مستويات LDL لديهم 160 ملغ/دل مع أحد عوامل الاختطار الرئيسية، كفرط ضغط الدم أو السكري أو التدخين أو قصة عائلية لمرض قلبي تاجي مبكر، هم مرشحون للمعالجة الدوائية. أما المرضى الذين لديهم عاملا اختطار إضافيان أو أكثر فيجب معالجتهم على نحو هجومي، وتكون الغاية إنقاص مستوى LDL لديهم إلى أقل من 100 ملغ/دل، وعند بعض المرضى، إلى أقل من 70 ملغ/دل.



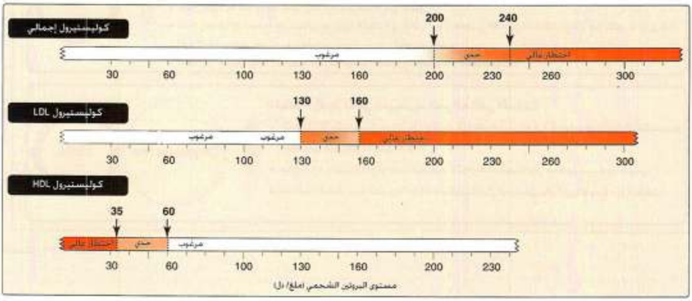
الشكل 3.21
تأثير LDL و HDL على اختطار مرض القلب التاجي (CHD).

B. الخيارات العلاجية لفرط ثلاثي غليسيريد الدم

يترافق ارتفاع مستويات ثلاثي الغليسيريد (الشحوم الثلاثية) بشكل مستقل مع ازدياد اختطار مرض القلب التاجي. الحمية والتمرين هما الطريقتان الرئيسيتان لمعالجة فرط ثلاثي الغليسيريد في الدم. كما أن النياسين ومشتقات حمض الفايبريك، عندما يستطب إعطاؤهما، هما من الأدوية الأكثر نجاعة في خفض مستويات ثلاثي الغليسريد. كما إن إنقاص ثلاثي أسيل غليسرول هو تأثير ثانوي مفيد لأدوية الستاتينات (التأثير الرئيسي هو تخفيض كوليستيرول LDL). [لاحظ أن المركب الشحمي الرئيسي في VLDL هو Triacylglycerol.]

III. الأدوية الخافضة لتركيز البروتين الشحمي في المصل

تستهدف الأدوية الخافضة لشحوم الدم مشكلة ارتفاع الشحوم المصلية مع إستراتيجيات معاوضة، وبعض هذه الأدوية ينقص إنتاج الحوامل البروتينة الشحمية للكوليسترول وثلاثي الغليسيريد، والبعض الآخر يزيد تقويض البروتين الشحمي، كما أن هناك أدوية أخرى تنقص امتصاص الكوليسترول وتزيد التخلص من الكوليستيرول من الجسم بشكل مباشر. قد تستعمل هذه الأدوية مفردة أو مشتركة، وغالباً ما تُصاحب مع نظام غذائي يحتوي على كمية قليلة من الشحوم المشبعة والدهون العابرة Transfats، مع وجوب المراقبة الوثيقة للمحتويات الحرورية للنظام الغذائي.



الشكل 4.21
مستويات البروتين الشحمي المحققة بالنظام الغذائي أو المعالجة الدوائية للوقاية من مرض القلب التاجي CHD. [لاحظ: يوصى بتخفيض المستويات الهدفية للكوليستيرول الإجمالي وكوليستيرول LDL عند المرضى ذوي السوابق المرضية القلبية.]

A. مثبطات HMG-CoA ريدوكتاز

إن مثبطات الإنزيم المُرجع لـ 3-هيدروكسي-3-ميثيل غلوتاريل (HMG) تميم الإنزيم A تنقص كوليسترول LDL المرتفع فتؤدي إلى إنقاص كبير في الحوادث التاجية ووفيات المرض القلبي التاجي. إن هذه المجموعة من الأدوية الخافضة لشحوم الدم تثبط الخطوة الإنزيمية الأولى لتركيب الكوليستيرول، وتعد أدوية الخط الأول، وهي العلاج الأكثر الفعالية عند ارتفاع كوليستيرول LDL. تتضمن المنافع العلاجية: تثبيت اللويحة العصيدية، وتحسين الوظيفة البطانية التاجية، وتثبيط تشكل الخثرة الصفيحية، إضافة إلى فعالية مضادة للالتهاب. إن خفض مستوى كولسترول الدم بأدوية الستاتينات له قيمة عند: 1) المصابين بمرض قلبي تاجي مع أو بدون فرط شحميات الدم، 2) الرجال المصابون بفرط شحوم الدم دون مرض قلبي تاجي، و 3) الرجال والنساء الذين لديهم كوليسيترول إجمالي وكوليستيرول LDL معتدل بدون مرض قلبي تاجي.

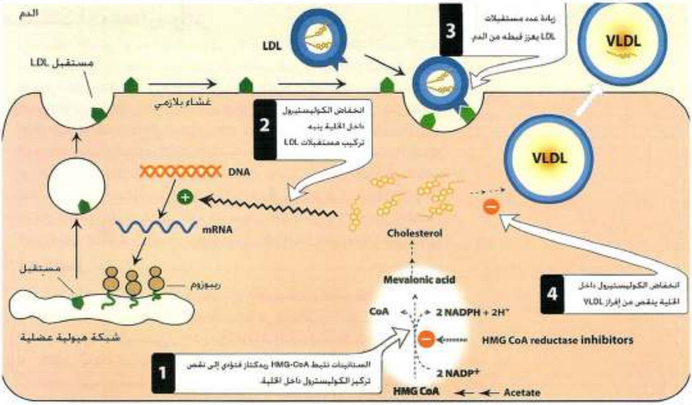
1. آلية الفعل

a. **تثبيط إنزيم HMG-COA ريدكتاز**: إن Lovastatin و Simvastatin و Pravastatin و Atorvastatin و Fluvastatin و Rosuvastatin هي مضاهئات (مشابهات) لـ HMG (وهو طليعة الكوليستيرول). كل من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين هو مركب لاكتوني يُحلمَه إلى دواء فعال. أما البرافاستاتين والفلوفاستاتين فهما فعالان بحد ذاتهما. وبسبب الألفة القوية لهذه الأدوية تجاه إنزيم HMG-CoA ريدكتاز (وهو الخطوة المحددة لسرعة تركيب الكوليسترول) فإنها جميعاً تثبطه تنافسياً. وبتثبيط التركيب الأولي (de novo) للكوليستيرول فإن هذه الأدوية تسبب نضوب مصدر الكوليستيرول داخل الخلوي (الشكل 21-5). إن Rosuvastatin و Atorvastatin هما أقوى أدوية الستاتينات في خفض كوليستيرول LDL، يليهما السيمفاستاتين والبرافاستاتين ثم اللوفاستاتين والفلوفاستاتين.

b. **ازدياد مستقبلات LDL**: يؤدي نضوب الكوليستيرول داخل الخلايا إلى ازدياد عدد مستقبلات LDL النوعية على سطح الخلية التي تستطيع أن تربط بـ LDL الدوراني وتدخله إلى داخل الخلية. ينتج عن ذلك إنقاص مستوى كوليستيرول البلازما من خلال إنقاص تركيب الكوليستيرول وازدياد تقويض LDL. [لاحظ أن هذه العوامل تخضع لاستخلاص واضح بالمرور الأولي في الكبد وبالتالي فإن تأثيرها المسيطر يكون على ذلك العضو.] وبشكل مشابه للكوليستيرامين الذي يحتجز الحمض الصفراوي، فإن بإمكان مثبطات HMG CoA ريدكتاز أن تزيد مستويات HDL عند بعض المرضى مما يؤدي إلى تخفيض إضافي في خطر حدوث مرض القلب التاجي. كما يحدث أيضاً تناقص في الشحوم الثلاثية.

2. **الاستعمالات العلاجية**: هذه الأدوية فعالة في خفض مستويات كوليستيرول البلازما في جميع أنماط فرط شحميات الدم (الشكل 21-6). إلا أن المصابين متماثلي اللواقح بفرط كوليستيرول الدم العائلي ليس لديهم نقص مستقبلات LDL وبالتالي يستفيدون بشكل أقل بكثير من المعالجة بمثل هذه الأدوية. [لاحظ: تعطى هذه الأدوية غالباً بالاشتراك مع الأدوية الأخرى الخافضة لشحميات الدم، راجع أدناه.] من الجدير بالملاحظة أنه على الرغم من الحماية التي تقدمها خافضات الكوليستيرول فإن ربع المرضى الذين يتناولونها تقريباً لا يزالون يصابون بحوادث تاجية، وذلك يبرر اللجوء إلى إستراتيجيات إضافية كالحمية والتمرين وإضافة أدوية أخرى.

3. **الحرائك الدوائية**: يمتص البرافاستاتين والفلوفاستاتين بشكل كامل تقريباً بعد


الدم
مستقبل LDL
LDL
غشاء بلازمي
3
زيادة عدد مستقبلات LDL يعزز قبطه من الدم
VLDL
2
انخفاض الكولسترول داخل الخلية ينبه تركيب مستقبلات LDL
VLDL
DNA
mRNA
Cholesterol
مستقبل
ريبوزوم
Mevalonic acid
4
انخفاض الكولسترول داخل الخلية ينقص من إفراز VLDL
CoA
2 NADPH + 2H⁺
شبكة هيولية عضلية
HMG CoA reductase inhibitors
1
الستاتينات تثبط HMG-CoA ريدكتاز فتؤدي إلى نقص تركيز الكولسترول داخل الخلية
2 NADP⁺
HMG CoA
Acetate

الشكل 5.21

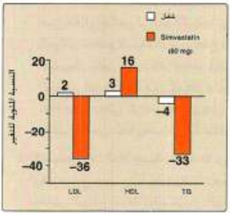
تثبيط HMG-CoA ريدكتاز ببعض أدوية الستاتينات Statin

إعطائه الفموي. بينما تمتص الجرعات الفموية من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين بنسبة 30 إلى 50%. البرافاستاتين والفلوفاستاتين مركبان فعالان بينما يجب أن يحلمه كل من اللوفاستاتين والسيمفاستاتين إلى شكله الفعال. ونتيجة الاستخلاص بالمرور الأولي فإن الفعل الرئيسي لهذه الأدوية يكون على الكبد، وتتحول جميعها حيويا وبعض النواتج تحتفظ بفعاليتها. يتم الإطراح على نحو رئيسي عبر الصفراء والبراز، ولكن بعض النواتج يطرأ عليها إطراح بولي. يتراوح مجال أعمارها النصفية من 1.5 إلى 2 ساعة. ويلخص الشكل 21-7 بعض خصائص الستاتينات.

4. **التأثيرات الضائرة:** الجدير بالملاحظة أنه خلال السنوات الخمسة من التجارب على السيمفاستاين واللوفاستاتين، لم يظهر سوى بضع تأثيرات ضائرة فقط لها علاقة بالكبد ووظيفة العضلات (الشكل 21-8).

a. **الكبد:** لقد حدثت شذوذات في الوظيفة الكبدية الكيميائية الحيوية باستعمال مثبطات HMG-CoA ريدكتاز. ولذلك من الحكمة تقييم وظيفة الكبد وقياس مستويات ناقلات الأمين دوريا. تعود هذه الوظائف إلى طبيعتها عند إيقاف استعمال الدواء. [لاحظ أن القصور الكبدي قد يسبب تراكم الدواء.]

b. **العضلات:** بينت التقارير حدوثاً نادراً لاعتلال العضلات والانحلال العضلي (تفرق أو ذوبان العضلات). يعاني عادة غالبية المرضى في معظم هذه الحالات من قصور كلوي أو أنهم كانوا يتناولون أدوية مثل Cyclosporin و Itraconazole و Eryhiromycin وGimfibrozic أو النياسين. يجب قياس مستويات كرياتين كيناز البلازما على نحو منتظم.



الشكل 6.12

تأثير simvastastin على الشحميات المصلية عند 130 مريضاً مصاباً بالنمط الثاني من السكري ومعالجين لستة أسابيع.

HDL = بروتين شحمي مرتفع الكثافة

LDL = بروتين شحمي منخفض الكثافة

TG= ثلاثي غليسيريد

الميزات	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
إنقاص إنتاج LDL كولستيرول المصل (%)	50	24	34	34	50	41
إنقاص إنتاج ثلاثي غليسرول المصل (%)	29	10	16	24	18	18
إزدياد إنتاج HDL كولستيرول	6	8	9	12	8	12
العمر النصفي البلازمي (ساعة)	14	1–2	2	1–2	19	1–2
نفوذية للجملة العصبية المركزية	No	No	Yes	No	No	Yes
الإطراح الكلوي للجرعة الممتصة (%)	2	<6	10	20	10	13

الشكل 7.21
ملخص لمثبطات HMG-CoA ريدكتاز.

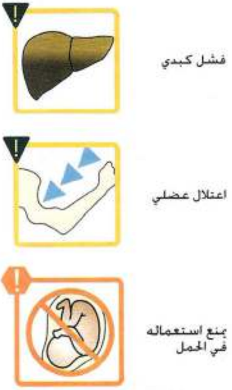
c. **التداخلات الدوائية:** قد تزيد مثبطات HMG-CoA ريدكتاز أيضاً مستويات الوارفارين. لذلك من الأهمية تقييم أزمنة البروثرومبين على نحو متواتر.

d. **موانع الاستعمال:** يمنع استعمال هذه الأدوية عند الحوامل والمرضعات. يجب عدم استعمالها عند الأطفال والمراهقين.

B. النياسين (حمض النيكوتنيك) Niacin (Nicotinic acid)

النياسين يمكن أن ينقص مستويات LDL (الحامل السيئ للكوليستيرول) مستويات الكوليستيرول من 10 إلى 20 بالمئة. كما يعد العامل الأكثر فعالية في زيادة HDL (حامل الكوليستيرول الجيد). يمكن أن يستعمل النياسين مشتركاً مع الستاتينات، كما تتوافر مستحضرات ذات جرعة ثابتة من اللوفاستاتين مع النياسين مديد المفعول.

1. **آلية الفعل:** يثبط النياسين بجرعاته بالغرام (Gram Does) حل الشحوم في النسيج الدهني - المنتج الرئيسي للحموض الدسمة الحرة الجائلة في الدوران. يستخدم الكبد على نحو طبيعي هذه الحموض الدسمة الجائلة في الدوران كطليعة رئيسية لتركيب ثلاثي غليسرول. ولذلك يسبب النياسين نقصاً في تركيب ثلاثي الغليسرول الضروري لإنتاج VLDL (الشكل 21-9). يشتق LDL (البروتين الشحمي الغني بالكوليستيرول) من VLDL الموجود في البلازما، ولذلك يؤدي نقص تركيز VLDL نقص في تركيز LDL أيضاً. وهكذا ينخفض كل من ثلاثي الغليسرول (في VLDL) والكوليستيرول (في VLDL و LDL) (الشكل 21-10). كما تزيد المعالجة بالنياسين مستويات كوليستيرول HDL. وأيضاً، وبدعم إفراز مفعّل مولد البلازمين النسيجي وخفض مستوى الفيبرينوجين البلازمي يمكن للنياسين معاكسة بعض الخلل الوظيفي في الخلية البطانية الذي يساهم في الخثار المرافق لفرط كوليستيرول الدم والتصلب العصيدي.

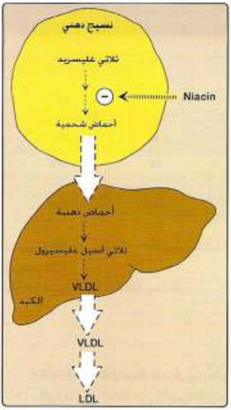


الشكل 8.21
بعض التأثيرات الضائرة والمحاذير المتعلقة بمثبطات HMG-CoA ريدكتاز.

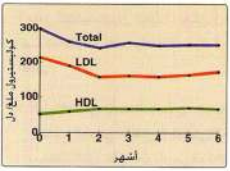
2. **الاستعمالات العلاجية:** يخفض النياسين المستويات البلازمية لكل من الكوليسترول والغليسيريدات الثلاثية، ولذلك فهو يفيد خصوصاً في معالجة فرط شحوم الدم العائلي. يستعمل النياسين أيضاً لمعالجة أنواع أخرى لفرط كوليستيرول الدم الشديد وغالباً بالمشاركة مع خافضة شحوم أخرى. كما يعد النياسين أقوى خافض شحوم يرفع مستويات HDL البلازمية، وهذا هو الاستطباب الأكثر استعمالاً له.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى النياسين فموياً. ويتحول في الجسم إلى Nicotinamide الذي يتحد مع ثنائي نيكلوتيد نيكوتيناميد-أدنين (NAD+). يطرح النياسين ومشتقه النيكوتيناميدي والمستقبلات الأخرى في البول. [لاحظ أن النيكوتيناميد لوحده لا ينقص مستويات شحوم البلازما.]

4. **التأثيرات الضائرة:** تشمل التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً للمعالجة بالنياسين تبيغاً جلدياً (مع شعور غير مريح بالدفء) والحكة. إلا أن إعطاء الأسبرين قبل تناول النياسين ينقص من التبيغ الذي يتوسطه البروستاغلاندين. إن النياسين ذا الإطلاق المديد، والذي يؤخذ مرة واحدة يومياً قبل النوم، ينقص التأثيرات الضائرة المزعجة الأولية. يعاني بعض المرضى أيضاً من الغثيان والألم البطني. يثبط النياسين الإفراز الأنبوبي لحمض البول، ويؤهب ذلك لفرط حمض البول بالدم وحدوث النقرس، كما تبين أنه يحدث خللاً في تحمل الغلوكوز وسمية كبدية.



الشكل 9.21
يثبط Niacin انحلال الشحم في النسيج الدهني فينقص من تركيب VLDL الكبدي ومن إنتاج LDL في البلازما.



الشكل 10.21
المستويات البلازمية للكوليستيرول عند مرضى فرط شحميات الدم خلال المعالجة بالنياسين

C. الفيبرات Fibrates

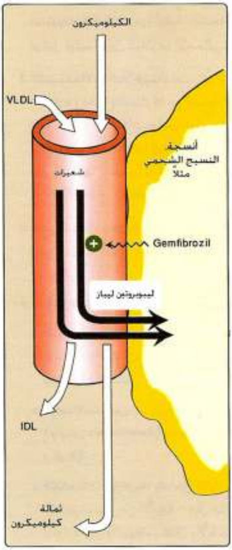
Gemfibrozil و Fenofibrate

الفيبرات (الفينوفيبرات والجيمفيبروزيل) هي مشتقات حمض الفيبريك الذي يخفض الشحوم الثلاثية ويزيد مستويات HDL. يمتلك كلا الدواءين آلية الفعل نفسها، ولكن الفينوفيبرات أكثر فعالية من Gemfibrozil في خفض مستويات LDL والشحوم الثلاثية في البلازما.

1. **آلية الفعل:** المستقبلات المفعلة التكاثرية البيروكسومية Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) هي أعضاء في عائلة المورثة الفائقة للمستقبل النووي الذي ينظم استقلاب الشحوم. تعمل PPARs كعامل انتساخ لجيني التفعيل، حيث تتفعل PPARs عندما ترتبط مع اللجائن الطبيعية (حموض دسمة أو Eicosanoids) أو مع الأدوية الخافضة لشحوم الدم فإنها تتفعل. وترتبط PPARs فيما بعد مع عناصر الاستجابة التكاثرية البيروكسومية المتوضعة في العديد من المحفزات المورثية. وبشكل خاص، ينظم PPARs التعبير المورثي المرمز للبروتينات التي تدخل في بنية ووظيفة البروتين الشحمي. وهذا التعبير المورثي الذي تتوسطه الفيبرات يؤدي في النهاية إلى نقص تراكيز ثلاثي أسيل الغليسرول مع ازدياد تعبير إنزيم ليبوبروتين ليباز (LPL) (الشكل 22-11) ونقص تركيز الصميم CII (Apo-CII). كما تزيد الفيبرات مستوى كوليستيرول HDL بازدياد تعبير apo AI و apo AII. الفينوفيرات هو طليعة دوائية تتحول إلى مستقلب فعال هو حمض الفينوفيبريك Fenofibric Acid المسؤول عن التأثيرات الرئيسية للدواء.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تستعمل الفيبرات في معالجة فرط ثلاثي أسيل غليسرول الدم حيث تنقص مستوياته البلازمية بشكل هام. يفيد كل من Fenofibrate و

Gemfibrozil على نحو خاص في معالجة النمط III من فرط شحميات الدم (شذوذ البروتين الشحمي بيتا في الدم) الذي تتراكم فيه الجزيئات البروتينية الشحمية متوسطة الكثافة. كما تفيد هذه الأدوية عند المرضى المصابين بفرط ثلاثي أسيل غليسرول الدم (النمط IV: ارتفاع VLDL، أو النمط V: فرط VLDL والدقائق الكيلوسة) الذين لا يستجيبون على الحمية أو الأدوية الأخرى.



الشكل 11.21
تفعيل ليبوبروتين ليباز بـ Gemfibrozil.

3. **الحرائك الدوائية:** يمتص كلا الدواءين على نحو تام بعد الجرعة الفموية. يتوزع الجيمفيبروزيل والفينوفيرات على نحو واسع مرتبطين بالألبومين. يخضعان لتحول حيوي شامل ويطرحان في البول مقترنين بالغلوكوروتيد.

4. التأثيرات الضائرة

a. **التأثيرات الهضمية:** معظم التأثيرات الضائرة الهضمية خفيفة، وتخف بترقي المعالجة.

b. **التحصي الصفراوي:** تؤهب هذه الأدوية لتشكل الحصيات الصفراوية لأنها تزيد من إطراح الكوليستيرول الصفراوي.

c. **العضلات:** يمكن أن يحدث التهاب عضلات (التهاب العضلات الإرادية) مع كلا الدواءين، لذلك يجب تقييم الضعف العضلي والمضض (الإيلام). وقد يكون مرضى القصور الكلوي معرضين للخطر. وقد ذكر حدوث اعتلال عضلي وانحلال العضلات المخططة عند بعض المرضى الذين يتناولون Gemfibrozil و Lovastatin معاً.

d. **التداخلات الدوائية:** كلا الدواءين ينافسان مضادات التخثر الكومارينية على مواضع الارتباط في بروتينات البلازما مما يزيد النشاط المضاد للتخثر على نحو عابر. لذلك يجب مراقبة مستويات INR عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية. كما ترفع هذه الأدوية مستويات السلفونيل يورياز بشكل مشابه.

e. **موانع الاستعمال:** لم يتم تأكيد سلامة هذه الأدوية عند الحوامل والمرضعات. يجب عدم استعمال هذه الأدوية عند المصابين بخلل وظيفي شديد في الكبد أو الكلية أو المرضى الذين لديهم إصابات مسبقة في المرارة.

D. الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي

تمتلك الأدوية المحتجزة للحمض الصفراوي (الراتينات Resins) تأثيراً خافضاً هاماً لكوليستيرول LDL، إلا أنها فوائدها أقل من فوائد الستاتينات.

1. **آلية الفعل:** إن كلاً من الكولستيرامين والكوليستبول والكوليسيفيلام هي راتينات مبدلة للصواعد، وترتبط بالحموض الصفراوية والأملاح الصفراوية ذوات الشحنة السلبية في الأمعاء الدقيقة (الشكل 21-12). يُطرح مركب راتين/حمض صفراوي resin/bile acid complex في البراز مانعاً عودة الحموض الصفراوية إلى الكبد بالدوران المعوي الكبدي. إن إنقاص تركيز الحمض الصفراوي تدفع الخلية الكبدية إلى زيادة تحويل الكوليستيرول إلى حمض صفراوية من أجل تعويضها إذ تعتبر مكونات أساسية في الصفراء. ويؤدي ما سبق إلى نقص تركيز الكوليستيرول داخل الخلايا الأمر الذي يزيد القبط الكبدي لجزئيات LDL الحاوية على الكوليستيرول ويؤدي إلى هبوط LDL البلازما. [لاحظ أن القبط المتزايد يحدث بالتنظيم الأعلى Upregulation لمستقبلات LDL على سطح الخلية.] لوحظ عند بعض المرضى ارتفاع

مستويات HDL البلازمية أيضاً. النتيجة النهائية لهذه الحوادث المتتالية هي تناقص تركيز كوليستيرول البلازما الإجمالي.

2. **الاستعمالات العلاجية**: تعد الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي الأدوية المختارة (غالباً بالمشاركة مع الحمية أو النياسين) في معالجة فرط شحوم الدم IIa و IIb. [لاحظ: الأشخاص النادرون متماثلو اللواقح للنمط IIa تكون مستقبلات LDL لديهم مفقودة كلياً وبالتالي تكون هذه الأدوية ذات تأثير قليل على مستويات LDL البلازما لديهم.] يمكن لـ Cholesteramine أيضاً أن يخفف الحكة الناجمة عن تراكم الحموض الصفراوية عند المصابين بانسداد صفروي.

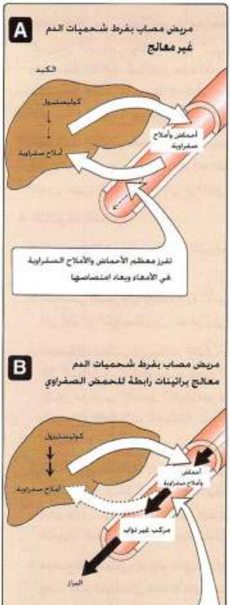
3. **الحرائك الدوائية**: تؤخذ الأدوية Cholestyramine و Colestipol و Colesovelam فموياً. كما أنها لا تمتص ولا تستقلب في الأمعاء لأنها غير ذوابة في الماء وذات حجم كبير (الأوزان الجزيئية أكبر من 10^6)، وإنما تطرح كلياً في البراز.

4. **التأثيرات الضائرة**

a. **تأثيرات هضمية**: تعد الاضطرابات الهضمية من التأثيرات الأكثر شيوعاً وتتضمن الإمساك والغثيان والتطبل البطني. يمتلك Colesevlam تأثيرات هضمية أقل من محتجزات الحمض الصفراوي الأخرى.

b. **ضعف الامتصاص**: تسبب الجرعات العالية من الكوليستيرامين والكوليستيبول (وليس Colesevalam) ضعفاً في امتصاص الفيتامينات الذوابة بالدهن (A و D و E و K).

c. **التداخلات الدوائية**: يتداخل الكوليستيرامين والكوليستيبول مع الامتصاص المعوي للعديد من الأدوية - مثل التتراسايكلين والفينوباربيتال والديجوكسين والوارفارين والفلوفاستاتين والأسبرين والمدرات الثيازيدية. لذلك يجب أخذ هذه الأدوية قبل ساعة أو ساعتين، أو بعد أربع إلى ست ساعات، من تناول الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي.


A
مريض مصاب بفرط شحميات الدم
غير معالج
الكبد
كوليستيرول
أملاح صفراوية
أحماض وأملاح صفراوية
تفرز معظم الأحماض والأملاح الصفراوية في الأمعاء ويعاد امتصاصها
B
مريض مصاب بفرط شحميات الدم
معالج براتينات رابطة للحمض الصفراوي
كوليستيرول
أملاح صفراوية
أحماض وأملاح صفراوية
مركب غير ذواب
البراز
يشكل كل من الكوليستيرامين و Colestipol و Colesevelam مركباً غير ذواب مع الأحماض والأملاح الصفراوية. فتمنع من عود امتصاصها من الأمعاء

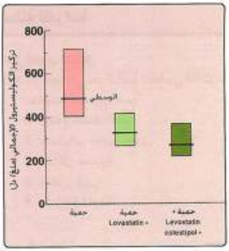
الشكل 12.21
آلية الراتينات الرابطة للحمض الصفراوي.

E. مثبطات امتصاص الكوليستيرول

يثبط Ezetimibe الامتصاص المعوي للكوليستيرول الغذائي والصفراوي بشكل انتقائي في الأمعاء الدقيقة، مؤدياً إلى إنقاص انتقال الكوليستيرول من الأمعاء إلى الكبد. يسبب هذا إنقاص مخازن الكوليستيرول الكبدية وازدياد تصفية الكوليستيرول من الدم. ينقص هذا الدواء كوليستيرول LDL بنسبة 17% والشحوم الثلاثية بنسبة 6% وكوليستيرول HDL بنسبة 1.3%. يستقلب الدواء بشكل رئيسي في الأمعاء الدقيقة والكبد حيث يقترن مع الغلوكورونيد (الطور II من التفاعلات الاستقلابية)، ثم يطرح عن طريق الصفراء والبول. وتتم إزالة كل من الدواء ومستقلبه الغلوكورونيدي من البلازما ببطء، وعمره النصفي حوالي 22 ساعة. ليس لـ Ezetimibe تأثير سريري هام على تراكيز الفيتامينات الذوابة بالدسم A و D و E. يجب عدم معالجة المرضى المصابين بقصور كبدي معتدل أو شديد بـ Ezetimibe. [لاحظ أن Ezetimibe والسيمفاستاتين (معاً في مستحضر واحد) يخفضان مستويات LDL على نحو أكثر فعالية من الستاتين لوحده.]

F. المعالجة الدوائية المشتركة Combination Drug Therapy

من الضروري في بعض الحالات استخدام دواءين خافضين لشحوم الدم لتحقيق المرامي العلاجية في مستويات شحوم البلازما. فمثلاً في النمط الأول من فرط شحميات الدم يعالج المرضى عموماً بمشاركة النياسين مع دواء رابط للحمض الصفراوي، مثل Chdestyramine. [تذكر أن الكوليستيرامين يسبب زيادة في مستقبلات LDL التي تصفي البلازما من LDL الجائل في الدم، بينما ينقص النياسين تركيب VLDL فينقص بالتالي من تركيب LDL.] كما تبين أيضاً أن مشاركة مثبطات HMG-CoA ريدكتاز مع دواء رابط للحمض الصفراوي تفيد كثيراً في خفض مستويات كوليستيرول LDL (الشكل 21-31). وإن جرعة منخفضة من الستاتين بالمشاركة مع Ezetimibe تحقق خفضاً لكوليستيرول LDL يماثل أو حتى يفوق ما تحدثه جرعة عالية جداً من الستاتين. السيمفاستاتين و Ezetimibe متوفران حالياً بشكل مشترك في حبة واحدة لمعالجة ارتفاع كوليستيرول LDL.



الشكل 13.21

استجابة كوليستيرول البلازما الإجمالي عند المرضى المصابين بفرط كولسترول الدم العائلي متغاير اللواقح نحو الحمية (منخفضة الكولسترول ومنخفض الشحوم المشبعة) والأدوية المضادة لفرط شحميات الدم.

إلا أن القيمة السريرية لـ Ezetimibe، لوحده أو بالمشاركة مع الستاتينات، ليست مثبتة. مثلاً، في دراسة ENHANCE، تم توزيع المرضى الذين لديهم فرط كوليستيرول الدم العائلي بشكل عشوائي على مجموعتين: (سيمفاستاتين + Ezetimibe) و (سيمفاستاتين + دواء غفل). وعند مضي سنتين، كان لدى مرضى المجموعة الأولى إنقاص أكبر بكثير في كوليستيرول LDL والغليسيريدات الثلاثية والبروتين الارتكاسي C مما وجد لدى أفراد المجموعة الثانية. إلا أنه لم يكن هناك فرق بين المجموعتين فيما يتعلق بكوليستيرول HDL والحوادث الوعائية القلبية والتأثيرات الضائرة أو في النهاية الرئيسية للدراسة (تغير سماكة الطبقة البطانية والمتوسطة للشريان السباتي).

إن هذه الدراسة تعارض نتائج سابقة كانت قد أظهرت فائدة سريرية مرتبطة بانخفاض كوليستيرول LDL. وإلى أن يتم توضيح هذا التناقض يوصي الكثير من الخبراءُ الأطباءَ السريريين بإعطاء الجرعات الأعظمية من الستاتينات واستعمال النياسين والفيبرات والراتينات قبل التفكير باستعمال Ezetimibe.

يلخص الشكل 21-14 بعض أفعال الأدوية الخافضة لشحوم الدم.

تأثير على ثلاثي أسيل غليسرول	تأثير على HDL	تأثير على LDL	نمط الدواء
↓↓	↑↑	↓↓↓↓	مثبطات CoA-HMG ريدكتاز (Statins)
↓↓↓↓	↑↑↑	↓	fibrates
↓↓↓	↑↑↑↑	↓↓	Niacin
أصغري	↑	↓↓↓	محتجزات الحمض الصفراوي
↓	↑	↓	مثبطات امتصاص الكوليستيرول

الشكل 14.21

خصائص مجموعات أدوية فرط شحوم الدم.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.21. أي مما يلي هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للمعالجة الدوائية الخافضة لشحوم الدم؛

A. ارتفاع ضغط الدم.
B. اضطراب معدي معوي.
C. مشاكل عصبية.
D. خفقان قلبي.
E. صداع الشقيقة.

الجواب = B. كثيراً ما تُحدث الاضطرابات المعدية المعوية كتأثير جانبي للمعالجة الدوائية الخافضة لشحوم الدم.

2.21. أي من أنماط فرط الشحوم التالية يتميز بارتفاع المستويات البلازمية للكليوميكرون وليس له معالجة دوائية لخفض المستويات البلازمية للبروتين الشحمي؟

A. النمط I.
B. النمط II.
C. النمط III.
D. النمط IV.
E. النمط V.

الجواب = A. يعالج النمط الأول من فرط شحوم الدم (فرط الكيلوميكرون بالدم) بالحمية منخفضة الدسم. ولا توجد معالجة دوائية فعالة لهذه الاضطراب.

3.21. أي من الأدوية التالية تنقص تركيب الكوليستيرول بتثبيطها لإنزيم HMG-CoA ريدكتاز؟

A. Fenofibrate.
B. Niacin.
C. Cholesteramine.
D. Lovastatin.
E. Gemfibrozil.

الجواب = D. إن الفينوفيبرات والجيمفيبروزيل يزيدان فعالية إنزيم ليبوبروتين ليباز فتزيد تصفية VLDL من البلازما. النياسين يثبط تحلل الدسم في النسيج الدهني فيتخلص من الوحدات البنائية التي يحتاجها الكبد لإنتاج ثلاثي أسيل غليسرول ثم VLDL. يخفض الكوليستيرامين كمية الحموض الصفراوية العائدة إلى الكبد عبر الدوران الكبدي المعوي.

4.21. أي من الأدوية التالية ينقص تركيب ثلاثي أسيل غليسرول في الكبد من خلال تقليل الحموض الدسمة الحرة التي تعد وحدات البناء في هذا السبيل؟

A. Niacin.
B. Fenofibrate.
C. Chdesteramine.
D. Gemfibrozil.
E. Lovastatin.

الجواب = A. يستطيع النياسين، بجرعات الغرام، أن يثبط بقوة التحليل الشحمي في النسيج الشحمي (المصدر الرئيسي للحموض الدسمة الحرة). يستفيد الكبد بشكل طبيعي من هذه الحموض الدسمة كطليعة رئيسية لتركيب الغليسيريدات الثلاثية. وبالتالي بسبب النياسين تناقص تركيب ثلاثي أسيل الغليسيرول الضروري لإنتاج VLDL.

5.21. أي من الأدوية التالية ترتبط بالحموض الصفراوية في الأمعاء فتمنع عودتها إلى الكد عن طريق الدوران الكبدي المعوي؟

A. Niacin.
B. Fenofibrate.
C. Cholestyramine.
D. Fluvastatin.
E. Lovastatin.

الجواب = C. الكولستيرامين هو راتينات مبادلة للصواعد. يرتبط بالحموض والأملاح الصفراوية المشحونة سلباً في الأمعاء الدقيقة. يطرح معقد الراتين/الحمض الصفراوي في البراز فيمنع عودة الحموض الصفراوية إلى الكبد عبر الدوران المعدي الكبدي.

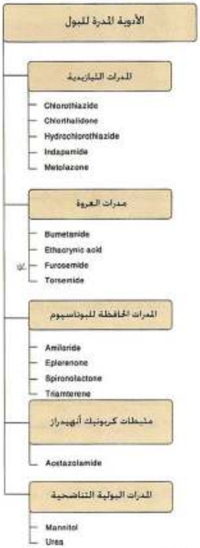
22

الأدوية المدرة للبول

Diuretic Drugs

I. نظرة عامة

تدعى الأدوية التي تحرض حالة من ازدياد جريان البول بالمدرات، وهي تثبط النواقل الشاردية الكلوية حيث تنقص من عود امتصاص الصوديوم في مواضع مختلفة من النفرون. وكنتيجة لذلك تدخل شوارد الصوديوم والشوارد الأخرى مثل الكلور إلى البول بشكل أكبر من الطبيعي، ويتم نقل الماء معها بشكل منفعل للمحافظة على التوازن التناضحي. ولذلك، تزيد المدرات من حجم البول، وغالباً تبدل باهاء البول والتركيب الشاردي لكل من البول والدم. نجاعة المدرات مختلفة بشكل واضح، حيث يتراوح إفراز شوارد الصوديوم من 2% للمدرات الضعيفة الحافظة للبوتاسيوم إلى أكثر من 20% لمدرات العروة القوية. وبالإضافة إلى مثبطات ناقلات الشوارد هذه، هناك المدرات التناضحية التي تمنع عود امتصاص الماء، ومعاكسات الألدوستيرون، ومثبط إنزيم كربونيك أنهيدراز. تشتمل الاستعمالات السريرية الرئيسية للمدرات: التدبير العلاجي للاضطرابات التي يحدث فيها احتباس السوائل بشكل غير طبيعي (الوذمة) أو معالجة ارتفاع الضغط حيث تسبب المدرات نقص حجم الدم، مما يؤدي لإنقاص ضغط الدم. سيناقش هذا الفصل الأدوية المدرة للبول (الشكل 22-1) وفقاً لتواتر استعمالها.


الأدوية المدرة للبول
المدرات الثيازيدية
Chlorothiazide
Chlorthalidone
Hydrochlorothiazide
Indapamide
Metolazone
مدرات العروة
Bumetanide
Ethacrynic acid
Furosemide
Torsemide
المدرات الحافظة للبوتاسيوم
Amiloride
Eplerenone
Spironolactone
Triamterene
مثبطات كربونيك أنهيدراز
Acetazolamide
المدرات البولية التناضحية
Mannitol
Urea

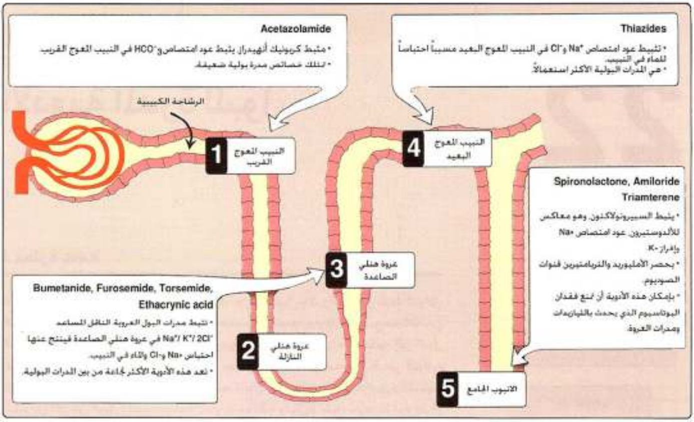
الشكل 1.22
ملخص للأدوية المدرة للبول.

II. التنظيم الطبيعي للسوائل والكهارل من قبل الكلية

يرشح حوالي 16-20% من البلازما الدموية الداخلة للكليتين من الشعريات الكبيبية من محفظة بومان. تكون الرشاحة خالية في الحالة الطبيعية من البروتينات والخلايا الدموية ولكنها تحتوي معظم مكونات البلازما ذات الوزن الجزيئي المنخفض وبنفس تراكيزها البلازمية، وتشمل هذه المكونات على الغلوكوز وكربونات الصوديوم وحموض أمينية وذوائب عضوية أخرى إضافة للكهارل مثل K^+, Na^+ و Cl^-. تنظم الكلية التركيب الشاردي للبول وحجمه من خلال عود الامتصاص الفعال للشوارد و/أو عود الامتصاص المنفعل للماء في خمس مناطق فعالة وظيفياً على طول النفرون هي العروة الصاعدة، العروة الهابطة، الأنبوب المعوي البعيد، والقناة الجامعة (الشكل 22-2).

A. الأنبوب المعوج القريب Proximal Convoluted Tubule

غالباً ما يعاد امتصاص الغلوكوز كله والبيكربونات والحموض الأمينية ومستقلبات أخرى في الأنبوب القريب المعوج بشدة والمتوضع في القشر الكلوي. يعاد امتصاص حوالي ثلثي شوارد الصوديوم أيضاً. يدخل الكلور لمعة الأنبوب بتبادل مع شاردة أساسية مثل الفورمات Formate والأوكزالات Oxalate بالإضافة لدخوله بجوار الخلايا



Acetazolamide

- مثبط كربونيك أنهيدراز يثبط عود امتصاص HCO^- و في النبيب المعوج القريب.
- تملك خصائص مدرة بولية ضعيفة.

Thiazides

- تثبيط عود امتصاص Na^+ و Cl^- في النبيب المعوج البعيد مسبباً احتباساً للماء في النبيب.
- هي المدرات البولية الأكثر استعمالاً.

Spironolactone, Amiloride Triamterene

- يثبط السبيرونولاكتون، وهو معاكس للألدوستيرون، عود امتصاص Na^+ وإفراز K^+.
- يحصر الأميلوريد والتريامتيرين قنوات الصوديوم.
- بإمكان هذه الأدوية أن تمنع فقدان البوتاسيوم الذي يحدث بالثيازيدات ومدرات العروة.

Bumetanide, Furosemide, Torsemide, Ethacrynic acid

- تثبط مدرات البول العروية الناقل المساعد $Na^+/K^+/2Cl^-$ في عروة هنلي الصاعدة فينتج عنها احتباس Na^+ و Cl^- والماء في النبيب.
- تعد هذه الأدوية الأكثر نجاعة من بين المدرات البولية.

الشكل 2.22
المواقع الرئيسية لتبادل الشوارد والماء في النفرون، وأماكن تأثير المدرات.

عبر اللمعة. يجري الماء على نحو منفعل من اللمعة إلى الدم ليحافظ على التوازن الأوسمولي. إذا لم يحدث عود الامتصاص الكبير للذوائب والماء في الأنبوب القريب فإن الجسم سيتعرض للتجفاف بسرعة ويفقد الأوسمولالية الطبيعية. الصوديوم الذي يعاد امتصاصه يتم ضخه إلى الخلال بوساطة Na^+/K^+ ATPase فيحافظ بذلك على المستويات الطبيعية من Na^+ و K^+ في الخلية. إن إنزيم كاربونيك أنهيدراز في الغشاء اللمعي وخلية الأنبوب القريب يعدّل عود امتصاص البيكربونات (راجع الأسيتازولاميد أدناه). يتبع الماء عود امتصاص الملح، وبذلك فإن مواد مثل المانيتول والغلوكوز ستصبح مركزة، وينتج عن هذه الحالة أوسمولية عالية في السائل الأنبوبي وتمنع عود امتصاص آخر للماء مما ينتج عنه إدرار أوسمولي.

1. **جهازا الإفراز الحمضي والأساسي:** الأنبوب القريب هو مقر أجهزة الإفراز الحمضي العضوي والأساسي العضوي (الشكل 22-3). يتوضع جهاز الإفراز الحمضي العضوي في شدفة الثلث المتوسط، ويفرز العديد من الحموض العضوية مثل حمض البول وبعض المضادات الحيوية والمدرات، من مجرى الدم إلى لمعة الأنبوب القريب. يتم نقل معظم الأدوية المدرة للبول إلى السائل الأنبوبي عبر هذا الجهاز. إن الجهاز المُفرز للحمض العضوي قابل للإشباع، وتتنافس المدرات في الدم مع نقل الحموض العضوية داخلية المنشأ مثل حمض البول. وهذا يشرح حدوث فرط حمض البول في الدم عند إعطاء المدرات مثل الفيوروسيميد وهيدروكلوروثيازيد. يمكن أن تحدث عدد من التداخلات أيضاً؛ مثلاً يتداخل البروبنسيد Probenecid مع إفراز البنسلين. إن جهاز الإفراز الأساسي العضوي مسؤول عن إفراز الكرياتينين والكولين وغيرها ويتواجد في الشدفات العلوية

والمتوسطة من الأنبوب المعوج.

B. عرى هنلة النازلة Descending Loop Of Henle

الرشاحة المتبقية التي تكون معادلة التوتر Isotonic تدخل لاحقاً العروة النازلة لهنلة وتعبر إلى اللب الكلوي. تزداد الأوسمولية على طول الجزء النازل من عروة هنلة بسبب آلية التيار المعاكس المسؤولة عن عود امتصاص الماء. ينتج عن ذلك ازدياد الملح إلى ثلاثة أضعاف في السائل الأنبوبي. المدرات التناضحية (الأوسمولية) تقوم بجزء من عملها في هذه الناحية (الشكل 22-3).

C. عرى هنلة الصاعدة Ascending Loop of Henle

تنفرد الظهارة الخلوية للأنبوب الصاعد بكونها غير نفوذة للماء. يحدث عود الامتصاص الفاعل لـ Na^+ وK^+ وCl^- بتوسط الناقل المساعد لـ $Na^+/K^+/Cl$. يدخل كل من Mg^{2+} وCa^{2+} إلى السائل الخلالي عبر السبيل المجاور للخلايا. لذلك تعد العروة الصاعدة لهنلة منطقة تمديد داخل النفرون. يعود حوالي 25ـ30% من كلوريد الصوديوم إلى السائل الخلالي، مما يساعد في المحافظة على أوسمولية عالية للسائل. ولأن القسم الصاعد من عروة هنلة هو المقر الرئيسي لعود امتصاص الملح لذلك فإن الأدوية المؤثرة في هذا المقر مثل مدرات العروة (الشكل 22-2) هي الأكثر نجاعة من بين جميع أصناف المدرات.

D. الأنبوب المعوج البعيد Distal Convoluted Tubule

إن خلايا الأنبوب المعوج البعيد أيضاً غير نفوذة للماء. إن حوالي 10% من كلوريد الصوديوم الراشح يعاد امتصاصه عبر ناقل Na^+/Cl^- الذي يكون حساساً على المدرات الثيازيدية. يتوسط عود امتصاص الكالسيوم عبوره عبر قناة ومن ثم ينقل عبر مبادل Exchanger Na^+/Ca^{2+} إلى داخل السائل الخلالي. تختلف بذلك الآلية عما هو في عرى هنلة. أضف إلى ذلك أن إطراح $Ca2^+$ يُنظم من قبل الهرمون الدريقي PTH في هذا الجزء من النفرون.

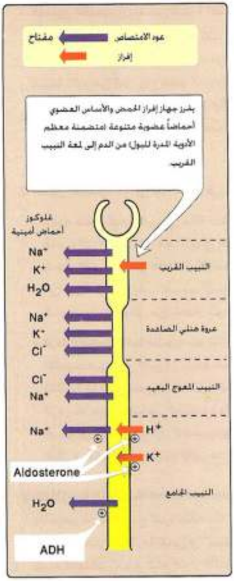
E. الأنبوب والقناة الجامعة Collecting Tubule And Duct

الخلايا الرئيسية في الأنبوب والقناة الجامعة مسؤولة عن نقل الصوديوم والبوتاسيوم والماء، بينما تؤثر الخلايا المقسمة Intercalated على إفراز شوارد الهيدروجين H^+. يدخل الصوديوم إلى الخلايا الرئيسية عبر القنوات ولكنه يعتمد على Na^+/K^+ ATPase في نقله إلى الدم. تؤثر مستقبلات الألدوستيرون في الخلايا الرئيسية على عود امتصاص Na^+ وإفراز K^+. تُعزز مستقبلات الهرمون المضاد للإدرار (ADH = الفازوبرسين) من عود امتصاص الماء من الأنابيب الجامعة (الشكل 22-3). يتوسط هذا الفعل الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP).

III. وظيفة الكلية في الحالات المرضية

A. الحالات الوذمية Edematous States

في العديد من الأمراض يزداد عود امتصاص كلور الصوديوم من الأنابيب الكلوية، ويؤدي ذلك إلى احتباس الماء وازدياد حجم الدم، وتمدد السائل في القطاع خارج الخلوي، فتنتج عنه وذمة في الأنسجة. تتضمن الأسباب الشائعة للوذمة ما يلي:


مفتاح
عود الامتصاص
إفراز
يفرز جهاز إفراز الحمض والأساس العضوي أحماضاً عضوية متنوعة (متضمنة معظم الأدوية المدرة للبول) من الدم إلى لمعة النبيب القريب
غلوكوز
أحماض أمينية
Na+
K+
H2O
النبيب القريب
Na+
K+
Cl-
عروة هنلي الصاعدة
Cl-
Na+
النبيب المعوج البعيد
Na+
H+
K+
Aldosterone
النبيب الجامع
H2O
ADH

الشكل 3.22
مواضع نقل الذوائب والماء على طول النفرون.

1. **قصـور القلـب:** إن نقـص قـدرة القلب القاصر علـى المحافظة على نتـاج القلب كاف يـؤدي إلى اسـتجابة كلويـة كمـا لـو كان هناك نقص في حجـم الدم (نقص الحجم الدموي). إن الكلية، كجزء من آلية المعاوضة الطبيعية، تحبس الملح والماء بدرجة أكبر من أجل رفع حجم الدم وزيادة كمية الدم العائدة للقلب. ولكن القلب المريض لا يسـتطيع أن يزيد نتاجه، وتنتج عن ازدياد الحجم الوعائي وذمة edema (راجع الصفحة 183 - أسـباب القصور القلبي وعلاجه). تسـتعمل مدرات العروة على نحو شائع.

2. **الحبن الكبدي:** هو تراكم السائل في جوف البطن، وهو مضاعفة شائعة للتشمع.

a. **ازدياد ضغط الدم البابي:** في حالة التشـمع يتعرض جريان الدم في الجهاز البابي غالبـاً إلى الانسـداد، مما يـؤدي إلى ازدياد ضغط الـدم البابي. كذلك ينقص ضغط الدم الغرواني Colloidal الأوسـمولي نتيجة نقص تصنيع بروتينات البلازما من قبل الكبد المريض. يسـبب ازدياد ضغط الدم البابي وانخفاض أوسمولالية الدم هروب السوائل من الجهاز الوعائي البابي وتجمعه في البطن.

b. **فرط الألدوستيرونية الثانوي:** يتم تعزيز احتباس السـوائل أيضاً بارتفاع مستويات الألدوسـتيرون في الدوران نتيجة نقص حجم الدم. ينتج فرط الألدوسـتيرونية الثانوية هذا من نقص قدرة الكبد على تعطيل الهرمون الستيروئيدي مما يؤدي لازديـاد عود امتصاص الصوديوم والمـاء وازدياد الحجم الوعائي وتفاقم تراكم السـوائل (الشكل 3.22). السـبيرونولاكتون، وهو المدر البولي الموفّر للبوتاسيوم، فعّال في هذه الحالة، بينما تكون مدرات العروة غير مفيدة عادة.

3. **المتلازمـة الكلائيـة Nephrotic Syndrome:** عندمـا تتـأذى الأغشـية الكبيبية بالمـرض فإنها تسـمح للبروتينات بالدخول إلى الرشـاحة الكبيبية. ينتج عن فقد البروتـين مـن البلازما نقص في الضغـط الأوسمولي الغرواني وينتـج عنه وذمة. ينبـه انخفاض حجم الدم إفراز الألدوسـتيرون عبر جهاز رينين-أنجيوتنسـين-ألدوستيرون. يؤدي هذا لاحتباس الصوديوم والسوائل تفاقم إضافي للوذمة.

4. **الوذمـة قبـل الحيضيـة Premenstrual Edema:** الوذمة المرافقـة للحيض هي نتيجة لعدم التوازن الهرموني، مثل فرط الإسـتروجين، الذي يسـهل فقد السوائل في الحيز خارج الخلوي. يمكن للمدرات البولية أن تنقص من هذه الوذمة.

B. الحالات غير الوذمية Non Edematous States

للمدرات استعمال واسع في الأمراض غير الوذمية.

1. **ارتفاع الضغط:** تستعمل المدرات الثيازيدية بشكل واسع في معالجة ارتفاع الضغط، ليس فقط بسبب قدرتها على إنقاص حجم الدم وإنما أيضاً لأنها توسع الشرينات (راجع ص 219).

2. **فرط كالسـيوم الدم:** تتطلب خطورة هذه الحالة اسـتجابة سريعة. تستعمل عادة مدرات العروة لأنها تعزز إطراح الكالسـيوم. ولكن من الأهمية أن نفهم أن نقص حجـم الـدم قد يتعاكس مع التأثير المرغـوب؛ لذلك يجب تسـريب محلول ملحي للمحافظة على حجم الدم.

3. **البيلـة التفهة:** عندما يعانـي المرضى من تعدد البيلات وعطاش في مرض البيلة التفهة، فإنهم يستجيبون عادة على المدرات الثيازيدية. يبدو ذلك علاجاً تناقضياً يعتمـد على قدرة الثيازيدات على إنقاص حجم البلازما فتسـبب هبوطاً في معدل الارتشاح الكبيبي وتعزيزاً في عود امتصاص الصوديوم والماء. الحصيلة هي نقصان حجم البول الداخل إلى شدفة التمديد diluting segment وبالتالي نقصان جريان البول.

IV. الثيازيدات والأدوية المتعلقة بها

الثيازيدات هي المدرات الأكثر استعمالاً. وهي مشتقة من السلفوناميدات ولذلك فلها علاقة بنيوية مع مثبطات كربونيك أنهيدراز، ولكنها تمتلك فعالية مدرة للبول أكبر كثيراً من الأسيتوزولاميد Acetazolamide (المذكور لاحقاً)، وتؤثر في الكلية بآليات مختلفة. جميع الثيازيدات تؤثر في الأنبوب البعيد، وجميعها تمتلك تأثيرات إدرارية أعظمية متساوية، وتختلف فقط في الفاعلية Potency (يعبر عنها على أساس الميلغرام). (لاحظ: تدعى أحياناً المدرات البولية السقفية (Ceiling Diuretics) لأن ازدياد جرعتها أكثر من الجرعة الطبيعية لا يزيد الاستجابة المدرة للبول.) وكما هي مدرات العروة، تعتمد الثيازيدات جزئيا على تصنيع البروستاغلاندينات الكلوية بآلية غير مفهومة بعد.

A. الثيازيدات

كلوروثيازيـد كان أول مـدر بولي حديث، فعال فموياً، وقادراً على التأثير على الوذمة الشديدة في تشمع الكبد وقصور القلب وبتأثيرات جانبية أصغرية. خصائصه مشتركة مع مجموعة الثيازيد. المشتقات الأحدث مثل هيدروكلورثيازيد وكلورثاليدون تستعمل علـى نحو أكثر شـيوعاً. يمتلك هيدروكلورثيازيد قدرة أقل بكثـير على تثبيط إنزيم كربونيـك أنهيدراز مقارنة مع كلوروثيازيد، وهـو أيضاً أكثر فاعلية حيث أن الجرعة المطلوبة أقل من تلك المطلوبة من الكلوروثيازيد. ولكن نجاعته Efficacy معادلة تماماً لنجاعـة الدواء الأصلي، كما يتشـابه مـع الكلوروثيازيد في جميـع المظاهر الأخرى. (لاحـظ: لورثاليـدون وإنداباميـد وميتـولازون يشـار تدعـى مـدرات بولية شـبيهة بالثيازيـدات لأنهـا تحتوي على ثمالة سـلفاميدية في بنيتها الكيميائيـة، كما أن آلية عملها مشابهة أيضاً، ولكنها ليست ثيازيدات حقيقية.)

1. **آلية الفعل:** تؤثر المشـتقات الثيازيدية بشـكل رئيسـي على الأنبوب المعوج البعيد فتنقص من عود امتصاص Na^+– بتثبيط الناقل المساعد لـ Na^+/Cl^- في الغشاء اللمعي للأنبوب المعود البعيد (الشكل 2-22). تمتلك تأثيراً أقل في الأنبوب القريب. نتيجة لهـذا تزيد هذه الأدوية تركيز Na^+ و Cl^- في السـائل الأنبوبـي. لا يتأثر عادة توازن حمض-أسـاس. (لاحـظ: نتيجة لكـون موضع فعل مشـتقات الثيازيد في الغشـاء اللمعـي فإنهـا يجب أن تطـرح في اللمعة الأنبوبيـة حتى تكون فعالـة. لذلك تفقد الثيازيدات المدرة للبول كفاءتها عند نقص وظيفة الكلية.)

2. الأفعال Actions

a. **زيـادة إطـراح Na^+ و Cl^-:** يسـبب الكلوروثيازيـد إدراراً بولياً مـع ازياد إطراح Na^+ و Cl^- الذي ينتج عنه إطراح بول مفرط الأوسمولية. يعد هذا التأثير الأخير فريداً، حيث من غير المحتمل أن تسبب الأصناف المدرة الأخرى زيادة أوسمولية البول. لا يتأثر الفعل المدر للبول بالتوزان الحامضي-الأساسـي في الجسـم. كما لا يغير الكلوروثيازيد حالة الحمض-الأسـاس في الدموية. يظهر الشـكل 4-22 التبدلات

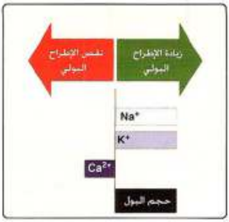
النسبية في التركيب الشاردي ionic للبول أثناء المعالجة بالمدرت الثيازيدية.

b. **فقد شاردة البوتاسيوم K^+**: تزيد الثيازيدات Na^+ في الرشاحة الواصلة إلى الأنبوب البعيد، ولذلك فإن الكثير من K^+ أيضاً يبادل مع الصوديوم فينتج عنه فقدان مستمر للبوتاسيوم من الجسم مع الاستعمال المطول للدواء. لذلك يعد من الضروري قياس K^+ المصل بشكل متكرر (وخاصة في بداية العلاج) للتأكد من عدم حدوث نقص بوتاسيوم الدم.

c. **فقد شاردة المغنيزيوم Mg^{2+}**: إن عوز المغنيزيوم الذي يحتاج إلى التعويض بالمستحضرات يمكن أن يحدث مع الاستعمال المزمن للثيازيدات وبخاصة عند المسنين. إن آلية بيلة المغنيزيوم غير مفهومة.

d. تنقص الثيازيدات من محتوى البول من Ca^{2+} بتعزيز عود امتصاصه، وذلك بخلاف مدرات العروة التي تزيد تركيز Ca^{2+} في البول. (لاحظ: هناك بينة من الدراسات الوبائية تقول بأن استعمال الثيازيدات يحافظ على كثافة العظم المعدنية في الورك والفقرات وينقص خطر حدوث كسر الورك بمقدار الثلث).

e. ينتج نقص ضغط الدم البدئي من نقص حجم الدم وبالتالي نقص نتاج القلب. ولكن مع استمرار المعالجة يستعاد حجم الدم، ويستمر التأثير الخافض للضغط والذي يكون ناتجاً عن نقص المقاومة الوعائية المحيطية الناتجة عن ارتخاء العضلات الملساء الشريانية.



الشكل 4.22
التغيرات النسبية في تركيب البول المحرضة بالمدرات الثيازيدية.

3. الاستعمالات العلاجية

a. **ارتفاع الضغط**: استعملت الثيازيدات سريرياً منذ فترة طويلة كعلاج مضاد لارتفاع الضغط لكونها منخفضة الكلفة وسهلة التناول وجيدة التحمل. الثيازيدات فعالة في إنقاص ضغط الدم الانقباضي والانبساطي لفترات مديدة عند غالبية المرضى المصابين بارتفاع الضغط الأساسي الخفيف إلى المتوسط (ص 215). يستقر ضغط الدم بمستواه الأدنى بعد 3–7 أيام من المعالجة، ويمكن الحفاظ عليه بجرعة يومية من الدواء، التي تسبب انخفاض المقاومة المحيطية دون أن تمتلك تأثيراً مدراً للبول. يمكن أن يستمر العديد من المرضى لسنوات بالمعالجة بالثيازيدات لوحدها فقط، على الرغم من أن نسبة مئوية صغيرة من المرضى تتطلب أدوية إضافية مثل محضرات بيتا الأدرينية. (لاحظ: أن الأفعال الخافضة لضغط الدم لمثبطات الإنزيم المحلول للأنجيوتنسين تتعزز عندما تعطى بالاشتراك مع الثيازيدات).

b. **القصور القلبي**: يمكن أن تعد الثيازيدات المدرات المختارة لإنقاص الحجم خارج الخلوي في القصور القلبي الخفيف إلى المعتدل. إذا فشلت الثيازيدات فيمكن استعمال مدرات العروة.

c. **فرط كالسيوم البول**: يمكن أن تفيد الثيازيدات في معالجة فرط كالسيوم البول مجهول السبب، لأنها تثبط الإطراح البولي للكالسيوم. يُعد ذلك مفيداً بشكل خاص عند المرضى المصابين بحصيات أوكزالات الكالسيوم في السبيل البولي.

d. **البوال التفه،** تمتلك الثيازيدات قدرة فريدة على إنتاج بول مفرط الأوسمولية. يمكن للثيازيدات أن تحل محل الهرمون المضاد للإدرار في معالجة البوال التفه كلوي المنشأ. يمكن لحجم البول أن يهبط عند هؤلاء الأشخاص من 11 لتر/يوم إلى 3 لتر/يوم إذا عولجوا بهذا الدواء.

4. **الحرائك الدوائية:** هذه الأدوية فعالة فموياً. تأخذ غالبية الثيازيدات من 1-3 أسابيع حتى ينتج عنها نقص مستقر في ضغط الدم، وهي تمتلك عمراً نصفياً بيولوجياً مديداً (أربعين ساعة). تفرز جميع الثيازيدات من جهاز إفراز الحمضي العضوي من الكلية (راجع الشكل 3-22).

5. معظم التأثيرات الضائرة تنطوي علة مشاكل في توازن السوائل والكهارل.

a. **نفاذ البوتاسيوم:** يعتبر نقص بوتاسيوم الدم المشكلة الأكثر تواتراً التي تواجه استعمال المدرات الثيازيدية. وقد يؤهب المرضى الذين يتناولون الديجيتال للإصابة باضطرابات نظم بطيني (الشكل 5-22). غالباً يمكن أن يعطى البوتاسيوم مع الطعام فقط مثلاً بزيادة مدخول الفواكه الحامضية، الموز، والخوخ. في بعض الحالات قد تكون مستحضرات أملاح البوتاسيوم ضرورية. إن تفعيل الجهاز رينين-أنجيوتنسين-ألدوستيرون الناجم عن نقص الحجم داخل الخلوي يساهم على نحو هام في فقدان البوتاسيوم في البول. في هذه الظروف، يمكن التغلب على عوز البوتاسيوم بالسبيرونولاكتون الذي يؤثر على عمل الألدوستيرون، أو بإعطاء تريامتيرين الذي يحبس البوتاسيوم. إن النظام الغذائي منخفض الصوديوم يقلل من مشكلة نفاذ البوتاسيوم الناجم عن استعمال المدرات الثيازيدية.

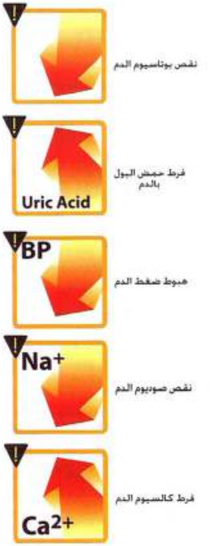
b. **نقص صوديوم الدم** قد يتطور هذا التأثير الخطير نتيجة ارتفاع الهرمون المضاد للإدرار التالي لنقص حجم الدم إضافة لنقص قدرة الكلية على التمديد وازدياد العطش. إن تحديد مدخول الماء وخفض الجرعة المدرة يمكن أن تقي من هذه الحالة.

c. **فرط حمض البول بالدم:** تزيد الثيازيدات حمض البول في المصل بإنقاص كمية الحمض المطروحة من قبل جهاز إفراز الحمض العضوي. وبما أن حمض البول غير ذواب فإنه يترسب في المفاصل وقد تثار نوبة نقرس عند الأشخاص المؤهبين للنوب النقرسية. لذلك يعد من المهم إجراء اختبارات دموية دورية لمستويات حمض البول. (لاحظ أن Probenecid المستعمل أحياناً لمعالجة النقرس، قد يتداخل مع إطراح الثيازيدات ويزيد من مستويات حمض البول المصلية.)

d. **نفاذ الحجم:** قد يسبب هذا هبوط ضغط انتصابي أو خفة رأس.

e. **فرط كالسيوم الدم:** تثبط الثيازيدات إفراز الكالسيوم، مما يؤدي أحياناً إلى ارتفاع مستويات كالسيوم الدم.

f. **فرط سكر الدم** إن مرضى السكري الذين يتناولون الثيازيدات من أجل ارتفاع الضغط قد يرتفع لديهم سكر الدم، وقد يصعب ضبط سكر الدم لديهم، والسبب هو خلل في تحرير الأنسولين وقبط الغلوكوز من قبل الأنسجة.



الشكل 5.22
ملخص لبعض التأثيرات الضائرة الشائعة الملاحظة بالمدرات الثيازيدية.

g. **فرط شحميات الدم** تسبب الثيازيدات ارتفاعاً في كولستيرول المصل بنسبة 5 إلى 15% بالإضافة إلى ارتفاع البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة المصلية. قد تعود المستويات الشحمية إلى مستواها الطبيعي بالمعالجة المديدة.

h. **فرط الحساسية**: من النادر جداً حدوث تثبيط نقي العظام أو التهاب جلدي أو التهاب أوعية نخري أو التهاب نفرون خلالي. إن الأشخاص الذين لديهم حساسية للسلفا قد يكون لديهم حساسية أيضاً للمدرات الثيازيدية.

B. الأدوية المشابهة للثيازيد Thrazide-like analogs

هذه المركبات ليس لديها البنية الثيازيدية ولكنها تشبه الثيازيدات بامتلاكها مجموعة سلفوناميد وبآلية التأثير.

1. **كلورثاليدون**Chlorthalidone: هو مشتق غير ثيازيدي يشبه هيدروكلورثيازيد فارماكولوجياً. فترة تأثيره طويلة جداً ولذلك غالباً ما يستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط، ويعطى مرة واحدة لهذا الاستطباب.

2. **ميتولازون** Metolazone: أكثر فاعلية من الثيازيدات، ويختلف عنها بأنه يسبب إطراح Na^+ في القصور الكلوي المتقدم.

3. **إنداباميد** Indapamide: هو مدر بولي غير ثيازيدي، ذواب بالدسم، ومدة تأثيره طويلة. الجرعات المنخفضة تخفض بشكل واضح الضغط المرتفع مع تأثيرات مدرة أصغرية. يستقلب ويطرح في السبيل الهضمي والكلى، لذلك من المحتمل أن يكون أقل تراكماً عند مرضى الفشل الكلوي وقد يفيد في معالجتهم.

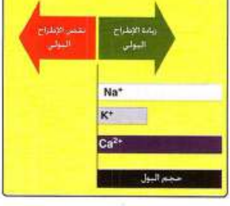
٧. مدرات العروة، أو المدرات عالية السقف

بوميتانيد، فيوروزيمايد، تورزيمايد، وحمض الإيثاكرنيك هي مدرات أربعة مكان تأثيرها الرئيسي هو الطرف الصاعد لعروة هنله (الشكل 22-2). بالمقارنة مع المدرات الأخرى، تمتلك هذه الأدوية الكفاءة الأعلى في تحريك Na^+ و Cl^- من الجسم. تنتج هذه الأدوية كميات غزيرة من البول. يُعد Furosemide أكثرها استعمالاً. يمتلك حمض الإيثاكرينيك منحني استجابة–جرعة أكثر صعوداً من فيوروزيمايد، ولكنه يبدي تأثيرات جانبية أكبر من تلك المشاهدة مع باقي مدرات العروة ولذلك فاستعماله محدود. إن البوميتانيد أكثر فاعلية من فيوروزيمايد واستعماله في ازدياد. البوميتانيد وفيوروزيمايد هما مشتقات سلفاميدية.

A. Bumetanide, Furosemide, Torsemide، و Ethacrynic Acid

1. **آليـة الفعل**: تثبط مدرات العروة النقل المُساعد لـ $Na^+/K^+/2Cl^-$ في الغشاء اللمعي للطرف الصاعد من عرى هنله. لذلك ينقص عود امتصاص هذه الشوارد (الشكل 22-6). مدرات العروة هي الأكثر نجاعة من بين المدرات لأن الطرف الصاعد مسؤول عن ارتشاح 25 إلى 30% من كلوريد الصود يوم NaCl بينما لا تستطيع المواضع التي بعده تعويض هذا الحمل الزائد من Na^+.

2. **الأفعال**: تعمل مدرات العروة بسرعة حتى المرضى ذوي الوظيفة الكلوية السيئة أو الذين لا يستجيبون على الثيازيدات أو غيرها من المدرات. يبدي الشكل 22-6 التغيرات في تركيب البول المحرضة بمدرات العروة. (لاحظ: أن مدرات العروة تزيد محتوى البول من الكالسيوم Ca^{2+}، بينما تنقص الثيازيدات من تركيز Ca^{2+} في



الشكل 6.22
التغيرات النسبية في تركيب البول المحرضة بمدرات العروة.

البول. إذا كان كالسيوم المصل طبيعياً فلا يحدث نقص كالسيوم الدم وذلك بسبب عود امتصاص Ca^{2+} في الأنبوب المعوج البعيد، ولكن قد يحدث نقص مغنيزيوم الدم نتيجة فقدان المغنيزيوم.) تسبب مدرات العروة نقص المقاومة الوعائية الكلوية وازدياد جريان الدموي الكلوي. كما تزيد مدرات العروة تصنيع البروستاغلاندين. تمتلك البروستاغلاندينات دوراً في فعلها المدر للبول، حيث يمكن للمواد التي تؤثر على تصنيع البروستاغلاندين مثل Indomethacine أن تنقص من الفعل المدر لهذه الأدوية.

3. **الاستعمالات العلاجية:** مدرات العروة هي الأدوية المختارة لإنقاص الوذمة الرئوية الحادة عند مرضى القصور القلبي. وبسبب بدء فعلها السريع، وخاصة عند إعطائها وريدياً، تفيد هذه الأدوية في الأوضاع الإسعافية كما في الوذمة الرئوية الحادة التي تستدعي إدراراً بولياً سريعاً وشديداً. تفيد مدرات العروة (مع الإماهة) في معالجة فرط كالسيوم الدم أيضاً، لأنها تنبه الإفراز الأنبوبي للكالسيوم. كما تفيد أيضاً في معالجة فرط بوتاسيوم الدم.

4. **الحرائك الدوائية** تعطى مدرات العروة فموياً أو حقناً. تكون مدة فعلها قصيرة نسبياً - من ساعة إلى ساعتين. وتفرز في البول.

5. **التأثيرات الضائرة:** (ملخصة في الشكل 7-22)

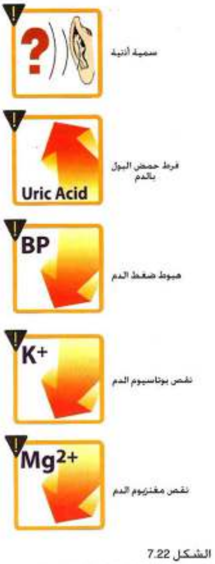
a. **سمية أذنية:** قد يتأثر السمع على نحو ضائر بمدرات العروة، وخصوصاً عند استعمالها مع الصادات الأمينوغليكوزيدية. وقد يحدث ضرر دائم باستمرار العلاج. يسبب حمض الإيثاكرينيك غالباً الصمم. إن الوظيفة الدهليزية أقل تأثراً ولكنها قد تتأثر إذا أشرك العلاج مع المضاد الحيوي.

b. **فرط حمض البول في الدم:** يتنافس الفيوروزيمايد وحمض الإيثاكرينيك مع حمض البول على أجهزة الإفراز الكلوي والصفراوي، فتحصر إفرازه وتسبب نوباً نقرسية أو تفاقم النوب النقرسية.

c. **نقص حجم الدم الحاد:** يمكن أن تسبب مدرات العروة نقصاً حاداً وشديداً في حجم الدم، مع احتمال هبوط ضغط الدم وحدوث الصدمة واضطرابات النظم القلبية، وقد يحدث فرط كالسيوم الدم في هذه الحالات.

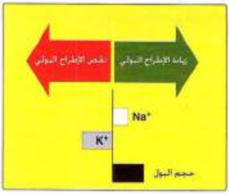
d. **نفاذ البوتاسيوم:** ينجم عن التحميل المفرط للصوديوم الواصل إلى الأنبوب الجامع زيادة في تبادل الصوديوم مع البوتاسيوم، مع احتمال تحريض نقص بوتاسيوم الدم. إن فقدان البوتاسيوم من الخلايا من خلال تبادله مع شاردة الهيدروجين يؤدي إلى قلاء ناقص الحجم. يمكن معالجة نفاذ البوتاسيوم باستعمال المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو بتعويضه غذائياً.

e. **نقص مغنيزيوم الدم:** إن الاستعمال المزمن لمدرات العروة مع نقص الوارد الغذائي لـ Mg^{2+} يمكن أن يؤدي إلى نقص مغنيزيوم الدم وخاصة عند المسنين. ويمكن أن يصحح هذا بالمستحضرات الفموية.



الشكل 7.22
ملخص للتأثيرات الضائرة الملاحظة بمدرات العروة.

VI. المدرات البولية الحافظة للبوتاسيوم



الشكل 8.22
التغيرات النسبية في تركيب البول المحرضة بالمدرات الحافظة للبوتاسيوم.

تعمل المدرات الحافظة للبوتاسيوم على الأنبوب الجامع فتثبط عود امتصاص الصوديوم Na^+ وإفراز K^+ (الشكل 22-8). تستعمل هذه المدرات لوحدها بشكل رئيسي في فرط الألدوستيرون. تستعمل على نحو رئيسي في معالجة ارتفاع الضغط، غالباً بالتشارك مع الثيازيدات. عند المرضى الذين يعالجون بمدرات حافظة للبوتاسيوم من المهم جداً إجراء مراقبة وثيقة لمستويات البوتاسيوم. عندما تبدأ المعالجة بالمدرات الحافظة للبوتاسيوم عادة ما يتم إيقاف مستحضرات البوتاسيوم الخارجية.

A. معاكسات الألدوستيرون: Spironolocton و Eplerenone

1. **آليـة الفعـل:** سبيرونولاكتون هو ستيرويد صنعي يعاكس الألدوستيرون عند مستقبلاته الهيولية داخل الخلوية. إن معقد سبيرونولاكتون–مستقبل هو معقد عاطل، يمنع نقل موقعه إلى نواة في الخلية المستهدفة فلا يستطيع بذلك الارتباط مع DNA. ينتج عن هذا فشل في إنتاج البروتينات التي يتم اصطناعها على نحو طبيعي كاستجابة للألدوستيرون. تنبه هذه البروتينات الوسيطة على نحو طبيعي مواضع تبادل Na^+/K^+ في الأنبوب الجامع. لذلك فإن نقص البروتينات الوسيطة هذه يمنع عود امتصاص الصوديوم وبالتالي يمنع إفراز البوتاسيوم والهيدروجين.

2. **الأفعـال:** في معظم الحالات الوذمية تكون مستويات الألدوستيرون عالية ويكون لذلك دور مساعد في احتباس الصوديوم. عندما يعطي السبيرونولاكتون لمريض لديه مستويات مرتفعة من الألدوستيرون، فإن الدواء يعاكس نشاط هذا الهرمون، مما يؤدي إلى احتباس K^+ وإطراح Na^+ (الشكل 22-8). أما عند المرضى الذين ليس لديهم مستويات دورانية مهمة من الألدوستيرون، كما هو الحال في داء أديسون (القصور الكظري الأولي)، فليس للدواء تأثير مدر. وكما هي الحال بالنسبة لمدرات العروة والمدرات الثيازيدية فإن تأثير السبيرونولاكتون يعتمد على الاصطناع الكلوي للبروستاغلاندين. إبليرينون هو معاكس جديد لمستقبل الألدوستيرون، وله أفعال مشابهة للسبيرونولاكتون ولكن قد تكون أفعاله الغدية الصماوية أقل.

3. الاستعمالات العلاجية

a. **تأثير مدر للبول:** على الرغم من أن السبيرونولاكتون يمتلك نجاعة منخفضة في إطراح Na^+ من الجسم مقارنة مع الأدوية الأخرى، فإنه يمتلك خاصة مفيدة في احتباس البوتاسيوم. وبسبب هذه الخاصة فإن السبيرونولاكتون غالباً ما يعطى مع المدرات الثيازيدية أو العروية لمنع إطراح البوتاسيوم الذي تسببه هذه الأدوية. يعد السبيرونولاكتون المدر البولي المختار عند مرضى التشمع الكبدي.

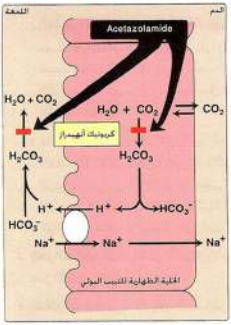
b. **فرط الألدوستيرونية الثانوي:** السبيرونولاكتون هو المدر الحافظ للبوتاسيوم الوحيد المستعمل روتينياً لوحده لتحريض توازن ملحي سلبي صاف، وهو ذو فعالية خاصة في الأوضاع السريرية المرافقة لفرط الألدوستيرونية الثانوي.

c. **القصور القلبي:** يمنع السبيرونولاكتون حدوث عود التشكل Remodeling الذي يحدث كمعاوضة في القصور القلبي المترقي.

4. **الحرائك الدوائية:** يمتص السبيرونولاكتون على نحو تام فموياً ويرتبط بدرجة قوية مع البروتينات. يتحول بسرعة إلى مستقلب فعال هو Canrenone. ينجم الجزء الأعظم من فعل الألدوستيرون من تأثير الكانرينون الذي يمتلك فعالية محضرة

للستيرويدات المعدنية، يحرض السبيرونولاكتون السيتوكروم P450.

5. **التأثيرات الضائرة:** يسبب السبيرونولاكتون غالباً ازعاجاً معدياً وقد يسبب قرحات هضمية. وبسبب تشابهه الكيميائي مع بعض الستيرويدات الجنسية فإنه يؤثر على مستقبلات أخرى فيحرض على التثدي عند الذكور وعدم انتظام حيضي عند الإناث. لذلك يجب أن لا يعطى بجرعات عالية في الاستعمال المزمن. يستعمل السبيرونولاكتون بشكل أكثر فعالية في الحالات الوذمية الخفيفة حيث يعطى لبضعة أيام في كل مرة. يمكن أن يستعمل السبيرونولاكتون بشكل مزمن بجرعات منخفضة وبتأثيرات جانبية أقل. قد يحدث فرط بوتاسيوم الدم، غثيان، نوام، وتخليط عقلي.



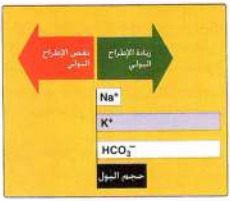
الشكل 9.22
دور كربونيك أنهيدراز واحتباس الصوديوم في الخلايا الظهارية للنبيب الكلوي.

B. تريامتيرين وأميلورايد

يُحصر Triamterehe و Amiloride القنوات الناقلة لـ Na^+ مما يسبب نقص تبادل Na^+/ K^+. وبالرغم من امتلاكهما فعلاً مدراً حافظاً للبوتاسيوم مثل السبيرونولاكتون، فإن قدرتهما على حصر موضع تبادل Na^+/K^+ في الأنبوب الجامع لا تعتمد على وجود الألدوستيرون. لذلك فهما يمتلكان فعالية مدرة للبول حتى عند المصابين بداء أديسون. وعلى نحو شبيه بالسبيرونولاكتون فإنهما ليسا من المدرات الناجعة جداً. كثيراً ما يستعمل كل من التريامتيرين والأميلورايد بالمشاركة مع مدرات أخرى، عادة من أجل خصائصهما الحافظة للبوتاسيوم. فعلى سبيل المثال، وعلى نحو شبيه بالألدوستيرون، يمنع هذان المدران فقدان البوتاسيوم، الذي يحدث بالثيازيدات والفيوروزيمايد. من التأثيرات الجانبية للتريامتيرين معض عضلي في الساق، واحتمال ازدياد نتروجين البولة الدموية بالإضافة إلى احتباس حمض البول و K^+.

VII. مثبطات كربونيك أنهيدراز

يثبط الأسيتازولاميد إنزيم كربونيك أنهيدراز في خلايا الظهارة الأنبوبية القريبة. تستعمل مثبطات الانهيدرازكربونيك غالباً من أجل أفعالها الفارماكولوجية الأخرى وليس من أجل تأثيرها المدر للبول لأنها أقل نجاعة من المدرات الثيازيدية والعروية.



الشكل 10.22
التغيرات النسبية في تركيب البول المحرض بالأسيتازولاميد

A. أسيتازولاميد Acetazolamide

1. **آلية الفعل:** يثبط الأسيتازولاميد إنزيم كربونيك أنهيدراز المتوضع داخل الخلية (في الهيولى) وفي الغشاء القمي لظهارة الأنبوب القريب (الشكل 22-9). (لاحظ: يحفز الكربونيك أنهيدراز تفاعل CO_2 و H_2O فيشكل H_2CO_3 الذي يتشرد تلقائياً إلى H^+ و HCO_3^- (بيكربونات). تؤدي نقص القدرة على تبادل Na^+ مع H^+ بوجود أسيتازولاميد إلى إدرار بولي خفيف. بالإضافة لذلك يحتبس HCO_3^- في اللمعة مع ارتفاع هام في pH البول. تسبب خسارة HCO_3^- حماضاً استقلابياً زائد الكلور ونقص الفعالية المدرة بعد عدة أيام من المعالجة. يلخص الشكل 22-10 التغيرات في تركيب كهارل البول المحرضة بالأسيتازولاميد. يزداد إطراح الفوسفات بآلية غير معروفة.

2. **الاستعمالات العلاجية**

a. استعمال الأسيتازولاميد لمعالجة الزرق هو الاستطباب الأكثر شيوعاً، حيث يعمل على إنقاص ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية، كما ينقص إنتاج

الخلط المائي ربما يحصار الكربونيك أنهيدراز في الجسم الهدبي للعين. إنه مفيد في المعالجة المزمنة للزرق، ولكن يجب عدم استعماله في النوب الحادة؛ حيث يفضل البيلوكاربين في النوب الحادة بسبب فعله الفوري. تمتاز مثبطات الكربونيك أنهيدراز الموضعية مثل Dorzolamide و Brinzolamide بكونها لا تسبب تأثيرات جهازية.

b. **داء الجبال** يستعمل الأسيتازولاميد نحو درجة أقل شيوعاً للوقاية من داء الجبال الحاد عند الأشخاص الأصحاء والنشيطين فيزيائيا عندما يصعدون بسرعة لارتفاع أعلى من 10,000 قدم. يعطى الأسيتازولاميد ليلاً لمدة خمسة أيام قبل الصعود للوقاية من الضعف والزلة التنفسية والدوخة والغثيان بالإضافة إلى الوذمة الدماغية والرئوية التي تميز هذه المتلازمة.

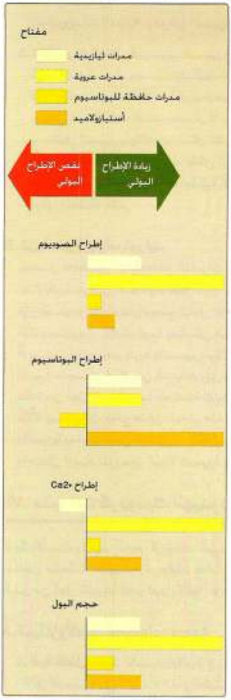
3. **الحرائك الدوائية**: يعطى الأسيتازولاميد مرة واحدة إلى أربع مرات يومياً، ويفرز عبر الأنبوب القريب.

4. **التأثيرات الضائرة**: قد يحدث حماض استقلابي (خفيف)، ونفاد البوتاسيوم، ونعاس، ومذل، وقد تتشكل حصاة كلوية. يجب اجتناب هذا الدواء عند المصابين بتشمع الكبد لأنه قد يؤدي إلى نقص إطراح الأمونيا NH_4^+.

VIII. المدرات التناضحية (الحلولية) Osmotic Diuretics

تَرشّح عدد من المواد الكيميائية البسيطة المحبة للماء عبر الكبيبة الكلوية، مثل المانيتول Mannitol واليوريا Urea، مما ينتج عنه درجة من الإدرار البولي. يحدث ذلك بسبب قدرة هذه المواد على حمل الماء معها إلى السائل الأنبوبي. إذا كان عود امتصاص هذه المادة التي رشحت كبيا ضئيلاً أو معدوماً، عندها ستسبب هذه المادة المرتشحة زيادة في نتاج البول، وقد تطرح كمية قليلة من الملح فقط. وبما أن المدرات التناضحية تستعمل لتزيد إطراح الماء دون الصوديوم لذلك فهي غير مفيدة في معالجة الحالات التي يحدث فيها احتباس للصوديوم. تستعمل هذه المواد للمحافظة على جريان البول بعد تناول حاد لمادة سمية قادرة على إحداث قصور كلوي حاد. المدرات التناضحية هي علاج رئيسي عند المرضى المصابين بزيادة الضغط داخل القحف أو القصور الكلوي الحاد الناجم عن الصدمة، أو الانسمام الدوائي، أو الرضح (الرض). إن المحافظة على جريان البول تحفظ وظيفة الكلية على المدى البعيد وقد تنقذ المريض من التحال. (لاحظ: المانيتول لا يمتص عند إعطائه فموياً، ويجب إعطاؤه وريدياً.) تتضمن التأثيرات الضائرة زيادة الماء في السائل خارج الخلوي، والتجفاف، بالإضافة إلى فرط أو نقص صوديوم الدم. تحدث زيادة الماء في السائل خارج الخلوي بسبب أن وجود المانيتول في السائل خارج الخلوي يستخلص الماء من الخلايا ويسبب نقص صوديوم الدم إلى أن يحدث الإدرار، ومن جهة أخرى يحدث التجفاف إذا لم يعوض الماء بدرجة كافية.

يلخص الشكل 22-11 التغيرات النسبية في تركيب البول المحرضة بالأدوية المدرة للبول.



الشكل 11.22
ملخص للتغيرات النسبية في تركيب البول المحرضة بالأدوية المدرة للبول.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.22. مريضة مسنة لديها قصة مرض القلب، وتعاني من صعوبة في التنفس، أحضرت إلى غرفة الإسعاف، وأظهر الفحص السريري أن لديها وذمة رئوية. أي من العلاجات التالية يعد مستطباً لديها؟

A. Spironolactone.
B. Furosemide.
C. Acetazolamide.
D. Chlorthalidone.
E. Hydrochlorothiazide.

الجواب = B. هذه حالة مهددة للحياة. من المهم إعطاء مدر بولي لإنقاص تراكم السائل في الرئتين وبالتالي يحسن الأكسجة والوظيفة القلبية. مدرات العروة هي الأكثر فعالية في نزع الأحجام الكبيرة للسوائل من الجسم وهي المعالجة المختارة في هذه الحالة. يعطى الفيوروزمايد وريدياً عادة. الخيارات الأخرى غير ملائمة.

2.22. يخطط مجموعة من طلاب الكلية للقيام برحلة لتسلق الجبال في الأنديز. أي من الأدوية التالية ملائم لوقاية هؤلاء الطلاب من داء الجبال؟

A. مدر بولي ثيازيدي.
B. مضاد كولين.
C. مثبط كربونيك أنهيدراز.
D. مدر بولي عروي.
E. حاصر بيتا.

الجواب = C. يستعمل الأسيتازولاميد وقائياً لعدة أيام قبل صعود جبل يفوق ارتفاعه 10.000 قدم. تقي هذه المعالجة من المشاكل الدماغية والرئوية المرافقة لهذه المتلازمة بالإضافة للصعوبات الأخرى مثل الغثيان.

3.22. مريض كحولي تطور لديه تشمع كبدي. أي من الأدوية التالية يمكن وصفها له من أجل السيطرة على الحبن والوذمة؟

A. Hydrochlorothiazide.
B. Acetazolamide.
C. Spironolactone.
D. Furosemide.
E. Chlorthalidone.

الجواب = C. السبيرونولاكتون فعال جداً في معالجة الوذمة الكبدية. هؤلاء المرضى كثيراً ما يقاومون الفعل المدر لمدرات العروة على الرغم من أن مشاركة المدر العروي مع السبيرونولاكتون قد تكون مفيدة. الأدوية الأخرى لا تستطب في هذه الحالة.

4.22. مريض عمره 55 عاماً، لديه حصيات في الكلية، وقد وضع على مدر بولي لإنقاص إطراح الكالسيوم. ولكن بعد بضعة أسابيع تطورت لديه نوبة نقرس. أي من المدرات التالية قد تناول؟

A. Furosemele.
B. Hyarochlorothiazide.
C. Spironolactone.
D. Triamterene.

الجواب = B. الهيدروكلوروتيازيد فعال في زيادة عود امتصاص الكالسيوم فينقص من كميته المطروحة وينقص تشكل الحصيات الكلوية الحاوية على فوسفات الكالسيوم أو أوكزلات الكالسيوم. ولكن الهيدروكلورتيازيد يمكنه أن يثبط أيضاً إطراح حمض البول مسبباً تراكمه وحدوث نوبة نقرس عند بعض الأشخاص. الفيوروزمايد يزيد إطراح الكالسيوم بينما لا تمتلك المدرات الحافظة للبوتاسيوم والسبيرونولاكتون والتريامتيرين هذا التأثير.

5.22 امـرأة عمرها 75 عاماً مصابة بارتفاع الضغط، عولجت بثيازيد. اسـتجاب ضغط الدم لديها وأصبـح 76/120 ملم زئبقي. بعد عدة أشهر من المعالجة اشتكت من تعب وضعف. يشير تحليل الدم إلى انخفاض أي من القيم التالية؟

A. Calcium.

B. Uric acid.

C. Potassium.

D. Sodium.

E. Glucose.

الجواب = C. نقص بوتاسـيوم الدم هو تأثير ضائر شائع للثيازيدات. ويسبب التعب والنعاس. يتم تصحيح هذه المشكلة بإعطاء كلوريد البوتاسيوم أو بتناول أطعمة تحتوي على نسبة عالية من البوتاسيوم. بدلاً من ذلك يمكن إضافة مدر حافظ للبوتاسـيوم مثل السبيرونولاكتون. باستعمال المدرات الثيازيدية يرتفع الكالسيوم وحمض البول والغلوكوز. فقدان الصوديوم لا يسبب الضعف لدى المريض.

6.22 أي مـن الأدوية التالية هو مضاد اسـتطباب عند مريض مصاب بفرط بوتاسيوم الدم؟

A. Acetazolamide.

B. Chlorothiazide.

C. Ethacrynic acid.

D. Chlorthalidone.

E. Spironolactone.

الجـواب = E. يعمل السـبيرونولاكتون علـى الأنبوب الجامـع فيثبط إعادة امتصاص الصوديوم وإطراح البوتاسـيوم. من الأهميـة الفائقة أن يراقب مسـتوى البوتاسـيوم عند المريـض الذي يتنـاول أياً من الـدرات الحافظة للبوتاسـيوم. يتم إيقاف مسـتحضرات البوتاسـيوم الخارجيـة عادة عند بـدء المعالجة بالـمدر الحافظ للبوتاسـيوم. إن السـبيرونولاكتون هو مضاد اسـتطباب عنـد وجود فرط بوتاسـيوم الـدم. الأدوية الأخرى تعـزز إطراح البوتاسيوم.

7.22 أي ممـا يلي يجب أن يكون الخيار العلاجي الأولي لتدبير ارتفاع الضغـط عند امرأة إفريقية-أمريكيـة لديها قصة نقرس ونقص بوتاسيوم شديد؟

A. Hydrochlorothiazide.

B. Spironolactone.

C. Valsartan.

D. Atenolol.

E. Enalapril.

الجواب = B. مرضى ارتفاع الضغط الأفارقة الأمريكيون يستجيبون بشـكل سـيئ علـى valsartan و atenolol و enalapril. يعتبـر هيدروكلوروثيازيد الخط الأول عموماً. ولكن بسـبب وجود قصة نقص بوتاسيوم الدم ونقرس فإن السـبيرونولاكتون هو الدواء المختار. كما أن التأثيرات الهرمونية المؤنثة للسـبيرونولاكتون قد تكون مزعجة عند الرجال ولكن ليس عند النساء.

الفصل V

الأدوية المؤثرة في الجهاز الصماوي: Drugs Affecting The Endocrine System

23

النخامى والدرق
Pituitary and Thyroid

I. نظرة عامة

الجهاز الصماوي العصبي يخضع للضبط من قبل النخامى والوطاء، وهو ينسق وظائف الجسم من خلال نقل الرسائل بين الخلايا والأنسجة، ويختلف عن الجهاز العصبي الذي يتواصل موضعياً عبر دفعات كهربية ونواقل عصبية موجهة من عصبونات إلى عصبونات أخرى ولأعضاء مستهدفة محددة كالعضلات والغدد. تحدث الدفعات العصبية عموماً خلال أمثال الميلي ثانية. أما الجهاز الصماوي فيحرر الهرمونات إلى الدم الذي يحمل هذه المراسيل الكيميائية إلى الخلايا المستهدفة في أنحاء الجسم. تمتلك الهرمونات مجال استجابة أوسع بكثير مما تملكه الدفعات العصبية، حيث تتطلب الاستجابة وقتاً من ثوانٍ إلى أيام، أو أطول، وقد تدوم الاستجابة أسابيع إلى أشهر. إن بين الجهازين المنظمين علاقة متبادلة وثيقة. فعلى سبيل المثال يتنبه إطلاق الهرمونات في العديد من الحالات أو يتثبط من قبل الجهاز العصبي، كما يمكن لبعض الهرمونات أن تنبه أو تثبط الدفعات العصبية. تلقي الفصول 24 إلى 26 الضوء على الأدوية المؤثرة في اصطناع و/أو إفراز هرمونات محددة وأفعالها. أما هذا الفصل فيعرض الدور المركزي للوطاء والنخامى في تنظيم وظائف الجسم (الشكل 23-1)، ويناقش الأدوية المؤثرة في اصطناع و/أو إفراز الهرمون الدرقي.

II. هرمونات الوطاء والنخامى الأمامية

إن جميع الهرمونات المفرزة من قبل الوطاء والنخامى هي هرمونات ببتيدية أو بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض تعمل من خلال ارتباطها بمستقبلات نوعية على الأنسجة المستهدفة. يتم تنظيم هرمونات النخامى الأمامية بوساطة ببتيدات عصبية تدعى العوامل أو الهرمونات المحررة (المطلقة) Releasing أو المثبطة Inhibiting. يتم إنتاج هذه المواد في أجسام الخلايا الوطائية، وتصل إلى الخلايا النخامية عبر الجملة البابية النخامية (الشكل 23-2). ينتج عن تداخل الهرمونات المطلقة مع مستقبلاتها تفعيل المورثات التي تعزز تصنيع الطلائع البروتينية التي تتحول بعد الترجمة إلى الهرمونات التي تحرر إلى الدوران. [خلافاً للنخامى الخلفية، فإن هرمونات النخامى الأمامية لا تختزن في حبيبات قبل إطلاقها.] يقوم كل هرمون وطائي بالتحكم بإطلاق هرمون

هرمونات الوطاء والنخامى الأمامية

- Chorionic gonadotropin
- Corticotropin
- Cosyntropin
- Follitropin beta
- Gonadorelin
- Goserelin
- Histrelin
- Leuprolide
- Menotropins
- Nafarelin
- Octreotide
- Pegvisomant
- Somatostatin
- Somatotropin
- Somatrem
- Urofollitropin

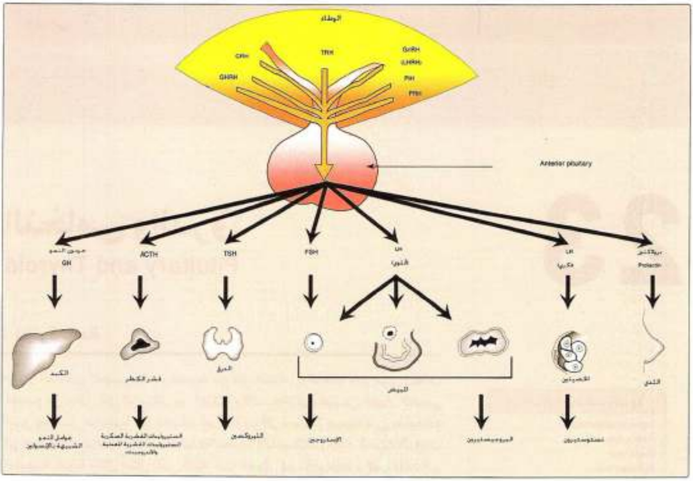
هرمونات النخامى الخلفية

- Desmopressin
- Oxytocin
- Vasopressin (ADH)

الأدوية المؤثرة في الدرق

- Iodide
- Levothyronine
- Methimazole
- Propylthiouracil
- Thyroxine
- Triiodothyronine

الشكل 1.23
بعض الهرمونات والأدوية المؤثرة في الوطاء والنخامى والدرق.


الوطاء
CRH
TRH
GnRH
(LHRH)
GHRH
PIH
PRH
Anterior pituitary
هرمون النمو
GH
ACTH
TSH
FSH
LH
الأنثى
LH
الذكر
برولاكتين
Prolactin
الكبد
قشر الكظر
الدرق
المبيض
الخصيتين
الثدي
عوامل النمو الشبيهة بالإنسولين
الستيروئيدات القشرية السكرية
الستيروئيدات القشرية المعدنية
والأندروجينات
الثيروكسين
الإستروجين
البروجسترون
تستوستيرون

الشكل 2.23
الهرمونات الوطائية المطلقة وأفعال هرمونات النخامى الأمامية. GHRH: الهرمون المطلق لهرمون النمو. TRH: الهرمون المطلق للموجهة الدرقية. CRH: الهرمون المطلق للموجهة القشرية. GnRH: الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (الهرمون المطلق للهرمون الملوتن). PIH: الهرمون المثبط للبرولاكتين (دوبامين). PRH: الهرمون المطلق للبرولاكتين. ACTH: الهرمون الموجه لقشر الكظر. TSH: الهرمون المنبه للدرق. FSH: الهرمون المنبه للجريب. LH: الهرمون الملوتن.

محدد من النخامى الأمامية. تستعمل الهرمونات الوطائية المحرِّرة بشكل رئيسي لغايات تشخيصية (لتشخيص قصور النخامى). [لاحظ أن الوطاء يصنّع طلائع بروتينية لهرموني الفازوبرسين والأكسيتوسين اللذين يُنقلان إلى النخامى الخلفية حيث يخزنان إلى أن يتم تحريرهما]. على الرغم من أن عدداً من المستحضرات الهرمونية النخامية تستعمل حالياً لمعالجة أعواز هرمونية محددة (كما في الأمثلة القادمة) فإن غالبية هذه الأدوية ذات تطبيقات علاجية محدودة. تعطى هرمونات النخامى الأمامية أو الخلفية إما حقناً عضلياً (IM) أو تحت الجلد (S.C) أو داخل الأنف (إرذاذاً)، ولكنها لا تعطى فموياً لأنها ذات طبيعة ببتيدية تجعلها تتخرب بالأنزيمات الحالة للبروتين الموجودة في السبيل الهضمي.

A. الهرمون الموجه لقشر الكظر (Corticotropin)

الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر CRH مسؤول عن تصنيع وإطلاق الببتيد Proopiomelanocortin من الوطاء (الشكل 23-3)، وإن الهرمون الموجه لقشر الكظر

(ACTH) هو ناتج للمعالجة ما بعد الترجمة لطليعة عديد الببتيد هذا. [لاحظ أن CRH يستعمل تشخيصياً للتمييز بين متلازمة كوشينغ وبين الخلايا المتبذة المنتجة لـ ACTH]. تشمل النواتج الأخرى لـ Proopiomelanocortin كلاً من الهرمون المنبه للخلية الميلانية غاما، والبروتين الشحمي بيتا الذي هو طليعة الإندورفينات. في الحالة الطبيعية يتحررACTH من النخامى على دفعات وبنظم يومي، حيث يكون بأعلى تركيز له حوالي السادسة صباحاً، وبأدنى تركيز في المساء. ينبه الكرب stress إفرازه، بينما يثبط الكورتيزول إطلاقه بالتغذية الراجعة السلبية.

1. **آلية الفعل:** إن العضو المستهدف لـ ACTH هو قشر الكظر حيث يرتبط هناك بمستقبلات نوعية على سطح الخلايا. المستقبلات المشغولة تفعّل عمليات مقترنة بالبروتين G فتزيد من الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) الذي ينبه بدوره الخطوة المحدِّدة للسرعة rate-limiting step في سبيل تصنيع الستيروئيد القشري الكظري (من الكوليسترول إلى Pregnenolone). ينتهي هذا السبيل بتصنيع وتحرير الستيرويدات القشرية الكظرية والأندروجينات الكظرية (الشكل 3-23).

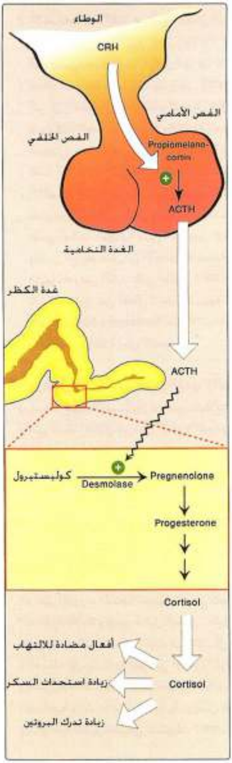
2. **الاستعمالات العلاجية:** إن توافر الستيرويدات القشرية الكظرية الصنعية ذات الخصائص النوعية قد حدد من استعمال موجهة قشر الكظر كأداة تشخيصية للتمييز بين قصور الكظر البدئي (داء أديسون، المترافق بضمور الكظر) والقصور الكظري الثانوي (الناتج عن قصور إفراز ACTH من النخامى). إن المستحضرات العلاجية من موجهة قشر الكظر Corticotropin هي إما خلاصات من النخامات الأمامية للحيوانات الأهلية أو تكون على شكل ACTH بشري صنعي يدعى Cosyntropin الذي يتألف من الـ 24 حمضاً أمينياً ذوات النهايات الأمينية، وهو مفضل في تشخيص قصور الكظر. يستعمل ACTH في معالجة التشنج الطفلي (متلازمة West).

3. **التأثيرات الضائرة:** إن الانسمامات مشابهة للانسمامات بالستيرويدات القشرية السكرية. قد تتشكل أضداد ضد ACTH المشتق من مصادر حيوانية.

B. هرمون النمو Somatotropin

هو عديد ببتيد ضخم يتحرر من النخامى الأمامية استجابة للهرمون المطلق لهرمون النمو (GRH) الذي ينتجه الوطاء (الشكل 23-2). يتم تثبيط إفراز هرمون النمو بواسطة هرمون نخامي آخر هو سوماتوسياتين Somatostatin (انظر أدناه). يطلق هرمون النمو على شكل دفعات، ويبلغ أعلى مستوياته خلال النوم. مع تقدم السن ينقص إفراز هرمون النمو الذي يصاحبه نقص في كتلة العضلات النحيلة. يتم اصطناع هرمون النمو البشري بتقنية DNA المؤشب. أما هرمون النمو من المصادر الحيوانية فهو غير فعال عند الإنسان. يؤثر السوماتوتروبين في العديد من العمليات الكيميائية الحيوية: مثلاً، يعزز تنبيه عمليات تصنيع البروتين، وتكاثر الخلايا، والنمو العظمي. إن زيادة تشكيل هيدروكسي برولين من البرولين الذي يعزز تصنيع الغضروف.

1. **آلية الفعل:** العديد من التأثيرات الفيزيولوجية لهرمون النمو تحدث مباشرة على أهدافه، ولكن بعض تأثيراته تحدث بتوسط سوماتوميدينات Somatomedins– وهي عوامل نمو I و II شبيهة بالأنسولين (IGF-1 و IGF-II). [لاحظ أنه في ضخامة النهايات تكون مستويات IGF-I عالية تعكس ارتفاع مستوى هرمون النمو.]

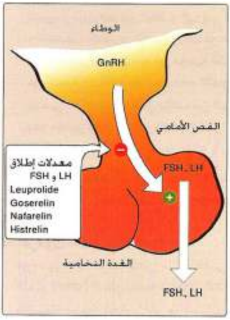


الشكل 3.23
إفراز وأفعال الموجهة القشرية ACTH.
CRH = الهرمون المطلق للموجهة القشرية.

2. **الاستعمالات العلاجية:** يستعمل السوماتوتروبين في معالجة عوز هرمون النمو عند الأطفال. من المهم تحديد ما إذا كان عوز هرمون النمو ناتجاً فعلاً عن قصور النخامى، حيث تعد عوامل أخرى، كالحالة الدرقية الطبيعية، أساسية من أجل نجاح المعالجة بالسوماتوتروبين. [لاحظ: بعد دراسة نشرت عام 1990 وأشارت إلى أن إعطاء هرمون النمو للرجال فوق عمر الستين ولمدة ستة أشهر قد زادت من كتلة الجسم النحيلة والكثافة العظمية وسماكة الجلد وأنقصت كتلة النسيج الدهني، حينها بدأ الكثيرون بتسمية هرمون النمو بالهرمون المضاد للشيخوخة. لقد أدى ذلك لإساءة استعماله عند بعض الرياضيين الذين يتطلعون لتعزيز أدائهم، ولكن هرمون النمو لا يوصف لهذه الغاية، وبعض الذين تناولوه أصيبوا بمرض السكري.] إن دواء مكافئاً من الناحية العلاجية هو Somatrem يحتوي على ثمالة انتهائية من الميثيونيل Methionyl غير موجودة في السوماتوتروبين. وعلى الرغم من أن الأعمار النصفية لهذه الأدوية قصيرة (حوالي 25 دقيقة) فإنها تحرض الكبد على إطلاق IGF-I (الذي سمّي سابقاً بالسوماتوميدين C) المسؤول عن أفعال لاحقة شبيهة بأفعال هرمون النمو. يجب عدم استعمال Somatotropin و Somatrem عند الأشخاص ذوي المشاش العظمي المغلق أو المصابين بضخامة الكتلة داخل القحف.

C. الهرمون المثبط لهرمون النمو (السوماتوستاتين Somatostatin)

يرتبط السوماتوستاتين مع مستقبلات متميزة في النخامى وهي SSTR2 و SSTR5 والتي تثبط إطلاق هرمون النمو والهرمون المنبه للدرق. وقد تم عزله في الأصل من الوطاء. وهو عديد ببتيد صغير، يوجد أيضاً في العصبونات عبر الجسم بالإضافة إلى الأمعاء والبنكرياس. له إذاً العديد من الأفعال. فمثلاً، هو ليس فقط مثبطاً لإطلاق هرمون النمو، بل يثبط أيضاً إطلاق الإنسولين والغلوكاغون والغاسترين. Octreatide هو مشابه تصنيعي ثماني الببتيد للسوماتوستاتين، وعمره النصفي أطول منه، ويتوافر أيضاً منه مركب مدخري Depot. كلا الشكلان يثبطان هرمون النمو و IGF-I لمدة 12 ساعة وستة أسابيع على التوالي. وقد استعملا في معالجة ضخامة النهايات Acromegaly الناتجة عن الأورام المفرزة للهرمون وفي الإسهال الإفرازي المرافق للأورام المنتجة للببتيد المعوي الفعال على الأوعية (VIPomas). من التأثيرات الضائرة للأوكتريوتيد تطبل البطن، غثيان، وإسهال دهني، إنه يسبب تأخر إفراغ المرارة، وبالاستعمال المديد قد تتشكل حصيات مرارية كولستيرولية لاعرضية. [لاحظ: إن مشابهاً لهرمون النمو ذا بوليميرات ملتصقة من بولي إيثيلين غليكول، ويدعى Pegvisomant، يستعمل في معالجة ضخامة النهايات المعندة على التداخلات الجراحية والشعاعية والدوائية، ويعمل كمعاكس على أحد مستقبلات هرمون النمو وينتج عنه تعديل طبيعي لمستويات IGF-I.]



الشكل 4.23
إفراز الهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون الملوتن LH.
GnRH = الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية.

D. الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH)/ الهرمون المطلق للهرمون الملوتن (LHRH)

يدعى الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية أيضاً بالغونادوريلين Gonadorelin، وهو مؤلف من عشرة ببتيدات وينتجه الوطاء. إن الإفراز النبضي Pulsatile لـ GnRH يعد ضرورياً لإطلاق الهرمون المنبه للجريب (FSH) والهرمون الملوتن (LH) من النخامى، بينما يثبط إعطاؤه المستمر إطلاق موجهة الغدد التناسلية. يستعمل GnRH لتنبيه الإنتاج الهرموني من الغدد التناسلية في قصور الغدد التناسلية. تعمل العديد من المشابهات الصنعية مثل Leuprolide و Goserelin و Nafarelin و Histrelin

كمشابهات عند مستقبلات GnRH (الشكل 4-23)، وهي فعالة في تثبيط إنتاج هرمون الغدد التناسلية وبالتالي فهي فعالة في معالجة سرطان البروستات، وانتباذ بطانة الرحم، والبلوغ المبكر. تتضمن التأثيرات الضائرة للغونادوريلين فرط الحساسية، التهاب الجلد، والصداع. ربما تسبب المشابهات عند النساء تبيغاً حاداً وتعرقاً ونقص الشبق واكتئاباً وكيسات مبيضية. يمنع استعمال هذه الأدوية عند الحامل والمرضع. أما عند الرجال فتسبب ارتفاعاً في التستوستيرون والذي يؤدي إلى ألم عظمي؛ كما قد يحدث هبات ساخنة، وذمة، تثدي، ونقص الشبق.

E. موجهات الغدد التناسلية Gonodotropins: الموجهة التناسلية الإياسية البشرية (HMG)، الهرمون المنبه للجريب (FSH)، الموجهة المشيمائية البشرية (HCG)

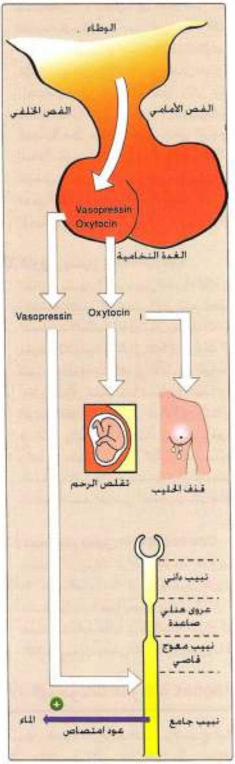
موجهات الغدد التناسلية (الغونادوتروبينات) هي بروتينات سكرية تنتجها النخامى الأمامية، وتقوم بتنظيم الهرمونات الستيرويدية التناسلية. لها استعمال في معالجة العقم عند الرجال والنساء. تستحصل المينوتروبينات Menotropins (موجهة الغدد التناسلية الإياسية البشرية hMG) من بول النساء في سن الإياس ويحتوي على FSH و LH. أما hCG (الهرمون المشيمائي البشري) فهو مقلد لـ LH ويشبهه بنيوياً، ويطرح أيضاً في البول. يوروفوليتروبين Urofollitropin هو FSH يستحصل عليه من النساء في سن الإياس وهو خال من LH. فوليتروبين بيتا Folletropin beta هو FSH بشري تم تصنيعه بتقنية DNA المؤشب. تعطى جميع هذه الهرمونات حقناً عضلياً. إن حقن hMG و FSH على مدى 5 إلى 12 يوماً يسبب نمو الجراب المبيضي ونضجه، ويحقن تال لـ hCG تحدث الإباضة. أما عند الرجال الذين يعوزون موجهات الغدد التناسلية، فإن المعالجة بـ hCG تسبب نضجاً جنسياً خارجياً، وبالحقن اللاحق لـ hMG تتكون النطاف. تتضمن التأثيرات الضائرة ضخامة المبيض وربما نقص حجم الدم، أما تعدد الولادات فليست نادرة، وقد يحدث التثدي عند الرجال.

F. البرولاكتين Prolactin

هو هرمون ببتيدي يشبه في بنيته هرمون النمو، ويفرز أيضاً من النخامى الأمامية، ويُثبط إفرازه بالدوبامين الذي يعمل على مستقبل D_2. وظيفته الرئيسية هي تنبيه إفراز الحليب، كما ينقص الرغبة الجنسية والوظيفة الإنجابية. يدخل الهرمون الخلية فيفعّل التيروزين كيناز الذي يعزز فسفرة التيروزين والتفعيل المورثي. لا يوجد مستحضر متوافر لعلاج حالات نقص برولاكتين الدم. أما فرط برولاكتين الدم الذي يترافق مع ثر الحليب وقصور الغدد التناسلية فيعالج عادة بمقلدات مستقبل D_2 مثل البروموكريبتين Bromocriptine و Cabergoline. كما يستعمل كلا الدواءين في معالجة الأورام الغدية الصغيرة والكبيرة الخلايا. وهما لا يؤثران فقط على مستقبل D_2 لتثبيط إفراز البرولاكتين ولكنهما أيضاً يسببان ازدياداً في دوبامين الوطاء وذلك بإنقاص تقويضه. تتضمن تأثيراتهما الضائرة: الغثيان، الصداع، وأحياناً مشاكل نفسانية.

III. هرمونات النخامى الخلفية

خلافاً لهرمونات الفص الأمامي للنخامى، فإن هرمونات الفص الخلفي، الفازوبرسين والأوكسيتوسين، لا تخضع لتنظيم من قبل هرمونات مطلقة، وإنما يتم تصنيعها في الوطاء وتنقل إلى النخامى الخلفية ثم تطلق استجابةً لإشارات فيزيولوجية محددة مثل ارتفاع أوسمولية البلازما أو الولادة. إنها هرمونات غير ببتيدية، ذات بنية حلقية



الشكل 5.23
أفعال الأكسيتوسين والفازوبريسين.

بسبب جسر ثنائي الكبريت. إن إرجاع ثنائي الكبريت يعطل هذه الهرمونات. كما أن الإنزيمات الحالة للبروتين يمكن أن تشطرها، ولذلك فإنها تعطى حقناً خلالياً. يمتلك كل من الهرمونين عمراً نصفياً قصيراً جداً. الشكل 23-5 يلخص أفعالها.

A. أوكسيتوسين Oxytocin

يستخلص الأوكسيتوسين أصلاً من النخامات الخلفية للحيوانات، ولكنه الآن يتم تصنيعه كيميائياً. ينحصر استعماله فقط في التوليد لتنبيه تقلص الرحم لتحريض أو تقوية المخاض أو لتعزيز قذف الحليب من الثدي. [لاحظ: تزداد حساسية الرحم للأوكسيتوسين مع تقدم عمر الحمل حيث يكون تحت سيطرة الإستروجين.] لتحريض المخاض يعطى الدواء وريدياً، ولكن عندما يستعمل لتحريض إفراز الحليب فإنه يعطى ارذاذاً أنفياً. يسبب الأوكسيتوسين قذف الحليب بتقليصه للخلايا الظهارية العضلية حول عنبات الثدي. وعلى الرغم من أن السمية غير شائعة عندما يعطى الدواء على نحو ملائم، فقد ذكرت التقارير حدوث نوب ارتفاع الضغط، وتمزق الرحم، واحتباس الماء، وموت الجنين. أما فعاليته المضادة للإدرار والرافعة للضغط فهي أقل بكثير من الفازوبرسين. [لاحظ: يمنع استعمال الأوكسيتوسين في حال المجيئات المعيبة، والكرب الجنيني، والولادات الباكرة.]

B. فازوبريسين Vasopressin

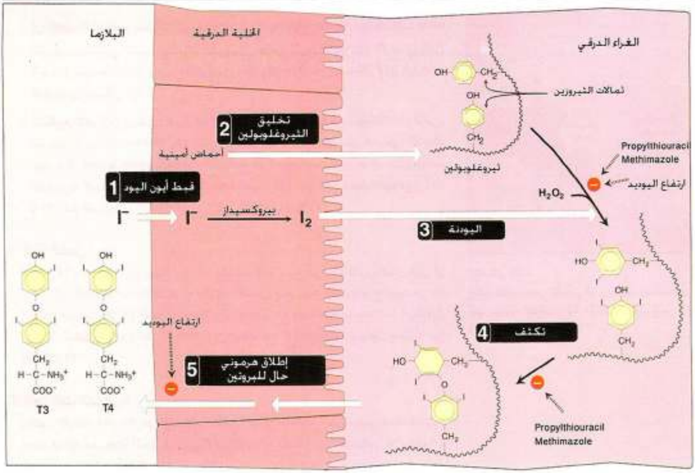
الفازوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار) يشبه الأوكسيتوسين بنيوياً. لقد حل الهرمون غير البيتيدي الذي يتم تصنيعه كيميائياً محل الهرمون المستخلص من النخامات الخلفية الحيوانية. يمتلك الفازوبريسين تأثيرات مضادة للإدرار وأخرى مقبضة للأوعية (الشكل 23-5). يرتبط الفازوبريسين في الكلية بمستقبلات V_2 فيزيد نفوذية الماء وارتشافه في الأنابيب الجامعة. ولذلك فهو يستعمل على نحو رئيسي في علاج البوال التفه. كما تستعمل أيضاً في السيطرة على النزف من دوالي المري أو الرتوج الكولونية. التأثيرات الأخرى للفازوبريسين تتواسطها مستقبلات V_1 المتواجدة في الكبد والعضلات الملساء الوعائية (حيث تسبب التقبض الوعائي) وأنسجة أخرى. وكما هو متوقع، تتضمن التأثيرات السمية الرئيسية الانسمام المائي ونقص صوديوم الدم. يمكن أن يحدث صداع، وتقبض قصبي، ورجفة. يجب توخي الحذر عند استعماله عند المرضى المصابين بالداء الإكليلي والصرع والربو.

C. ديسموبريسين Desmopressin

بسبب التأثيرات الرافعة للضغط للفازوبريسين فقد تم تعديله إلى ديسموبريسين (1- ديسامينو - 8 - d - أرجينين فازوبريسين) الذي يمتلك فعالية صغرى على مستقبلات V_1 مما يجعله خالياً بشكل كبير من التأثيرات الرافعة للضغط. يفضل هذا المشابه حالياً في معالجة البوال التفه والتبول الليلي، وهو ذو فعل أطول من الفازوبريسين. يعطى الديسموبريسين داخل الأنف، ولكنه قد يسبب تخريشاً موضعياً.

IV. الهرمونات الدرقية Thyroid Hormones

تُسهل الغدة الدرقية النمو والنضج الطبيعي وذلك بمحافظتها على مستوى من الاستقلاب في الأنسجة بحيث يكون مثالياً من أجل وظيفتها الطبيعية. الهرمونان الدرقيان الرئيسيان هما ثلاثي يودوثيرونين (T3: الشكل الأكثر فعالية) والثيروكسين (T4). على الرغم من أن الغدة الدرقية ليست أساسية للحياة، فإن عدم كفاية إفراز


البلازما
الخلية الدرقية
الغراء الدرقي
2 تخليق الثيروغلوبولين
أحماض أمينية
1 قبط أيون اليود
I^-
I^-
بيروكسيداز
I_2
ثمالات التيروزين
ثيروغلوبولين
Propylthiouracil
Methimazole
ارتفاع اليوديد
H_2O_2
3 اليودنة
OH
CH₂
HO
4 تكثف
O
I
5 إطلاق هرموني حال للبروتين
ارتفاع اليوديد
$H-C-NH_3^+$
COO^-
T3
T4
Propylthiouracil
Methimazole

الشكل 6.23
التصنيع الحيوي للهرمونات الدرقية.

الهرمون الدرقي (قصور الدرق) يسبب بطء القلب ونقص المقاومة للبرد وبطء الفعالية العقلية والفيزيائية (قد يسبب هذا عند الأطفال تأخراً عقلياً وقزامة). وفي حال فرط الهرمونات الدرقية (فرط الدرقية) فقد يحدث تسرع قلبي، واضطراب النظم القلبي، ونقص وزن، وعصبية، ورجفان، وازدياد نتاج القلب. [تفرز الغدة الدرقية أيضاً هرمون الكالسيتونين – هرمون خافض لكالسيوم الدم.]

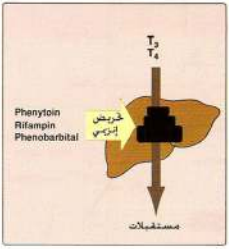
A. تصنيع وإفراز الهرمون الدرقي

تتألف الغدة الدرقية من جريبات متعددة، ويتكون كل جريب من طبقة مفردة من الخلايا الظهارية التي تحيط بلمعة ممتلئة بالغراء (ثيروغلوبولين TG) الذي يعد الشكل المختزن من الهرمون الدرقي. يظهر الشكل 23-6 ملخصاً عن خطوات تصنيع وإفراز الهرمون الدرقي.

1. **تنظيم التصنيع:** يتم ضبط وظيفة الدرق بواسطة هرمون موجه: الهرمون المنبه للدرق (Thyrotropin، TSH). الثيروتروبين بروتين سكري ذو علاقة بنيوية مع LH و FSH ويتم تركيبه في النخامى الأمامية (الشكل 23-2). إن استحداث TSH يخضع للهرمون الوطائي المطلق للثيروتروبين (TRH). إن فعل TSH يتم بتوسط cAMP فيؤدي إلى تنبيه قبط اليوديد (I^-). يتأكسد اليود إلى اليود Iodine (I_2) بتوسط البيروكسيداز ويتبع ذلك يودنة التيروزين على الثيروغلوبين Thyroglobulin. [لاحظ أن وجود أضداد للبيروكسيداز الدرقي تعتبر مشخصة لالتهاب الدرق لهاشيموتو.]

إن تكثف اثنين من ثمالات الثيروزين ثنائي اليود ينتج عنه T4، بينما تكثف ثمالة الثيروزين ثنائي اليود مع ثمالة الثيروزين أحادي اليود فينتج عنه T3 الذي يكون لا يزال مرتبطاً بالبروتين. تطلق الهرمونات الدرقية بعد إنشطار حالّ للبروتين للغلوبولين الدرقي (TG).

2. **تنظيم الإفراز:** يتم تنبيه إفراز TSH من النخامى الأمامية بوساطة TRH الوطائي. يحدث تثبيط راجع لـ TRH بالمستويات الدورانية العالية للهرمون الدرقي. [لاحظ أيضاً أن الجرعات الدوائية من الدوبامين أو السوماتوستاتين أو الستروئيدات القشرية السكرية يمكنها أيضاً أن تثبط إفراز TSH.] يرتبط معظم الهرمون (T3 و T4) مع الغلوبولين الرابط للثيروكسين (TBG) في البلازما.



الشكل 7.23
يمكن للتحريض الإنزيمي أن يزيد من استقلاب الهرمونات الدرقية. T3 = ثلاثي يودوثيرونين. T4= ثيروكسين.

B. آلية الفعل

كل من T4 و T3 يجب أن ينفك من البروتينات البلازمية الرابطة للثيروكسين قبل أن يدخل إلى الخلايا إما بالانتشار أو بالنقل الفعال. يتم داخل الخلية نزع اليود من T4 إنزيمياً فيتحول إلى T3 الذي يدخل النواة ويلتصق مع مستقبلات محددة. إن تفعيل هذه المستقبلات يعزز تشكل RNA ومن ثم تصنيع البروتين، الذي يكون مسؤولاً عن تأثيرات T4.

C. الحرائك الدوائية

يمتص كل من T4 و T3 بعد الإعطاء الفموي. يمكن للطعام ومستحضرات الكالسيوم ومضادات الحموضة الحاوية على الألومينيوم أن تنقص من امتصاص T4 ولكنها لا تؤثر على T3. يتحول T4 إلى T3 بواسطة أحد إنزيمين نازعين لليود Deiodinases وذلك اعتماداً على النسيج. تستقلب هذه الهرمونات بواسطة جملة P450 الميكرزومي. إن الأدوية المحرضة لإنزيمات P450 مثل Phenytoin، Rifampin و Phenobarbital تسرع استقلاب الهرمونات الدرقية (الشكل 23-7).

D. معالجة قصور الدرقية

ينتج قصور الدرق عادة من تخريب مناعي ذاتي للغدة الدرقية أو للبيروكسيداز، ويشخص بارتفاع TSH، ويعالج بـ (T4) Levothyroxin الذي يعطى مرة واحدة يومياً بسبب عمره النصفي الطويل. يمكن تحقيق الحالة الثابتة في 6-8 أسابيع. ترتبط السمية مباشرة بمستويات T4 وتتظاهر بالعصبية والخفقان القلبي وتسرع القلب وعدم تحمل الحرارة وفقدان وزن غير معلل.

E. معالجة فرط الدرقية (الانسمام الدرقي)

تترافق الكميات المفرطة من الهرمونات الدرقية في الدوران مع عدد من الحالات المرضية، تشمل داء غريفز، الورم الغدي السمي، والجدرة. تكون مستويات TSH الدورانية ناقصة في هذه الحالات. وترمي المعالجة هنا إلى إنقاص تصنيع و/أو إنقاص إطلاق المزيد من الهرمون، ويمكن أن يتم ذلك بإزالة الغدة الدرقية بشكل جزئي أو كلي، أو بتثبيط تصنيع الهرمونات، أو بحصار تحرير الهرمونات من الجريبات.

1. **إزالة الدرق الكلية أو الجزئية:** يمكن لهذا أن ينجز إما جراحياً أو بالتخريب بوساطة الجزيئات بيتا التي يشعها اليود الفعال شعاعياً (I^{131}) الذي يتم قبطه انتقائياً من قبل الخلايا الجريبية. يعالج المرضى صغار السن بالنظير (Isotope)

بدون معالجة مسبقة بالميثمازول Methimazole (انظر ما سيأتي)، خلافاً للمسنين. معظم المرضى يصبحون مصابين بقصور درقي Hypothyroid نتيجة هذه الدواء ويتطلبون معالجة بالليفوثيروكسين.

2. **تثبيط تصنيع الهرمون الدرقي:** تتركز الثيوأميدات والبروبيل ثيوراسيل (PTU) والميثيمازول في الدرق، حيث تثبط هذه الأدوية عمليات الأكسدة المطلوبة من أجل يودنة مجموعات التيروزيل كما تثبط اقتران التيروزينات اليودية لتشكل T4 و T3 (الشكل 23-6). يقوم البروبيل ثيوراسيل PTU أيضاً بحصر تحول T4 إلى T3. [لاحظ: لا تمتلك هذه الأدوية تأثيرا على الغلوبولين الدرقي المخزن مسبقا في الدرق، لذلك تتأخر التأثيرات السريرية الملحوظة لهذه الأدوية حتى تنفذ مخازن الغلوبولين الدرقي TG]. تمتص الثيوأميدات جيداً من السبيل الهضمي، ولكن أعمارها النصفية قصيرة. يتطلب العلاج عدة جرعات من PTU يومياً، أما الميثيمازول فيعطى بجرعة وحيدة يومياً نتيجة مدة تأثيره المضاد للدرق. هذه الأدوية بطيئة التأثير، ولذلك فهي غير فعالة في العاصفة الدرقية (انظر أدناه). قد يحدث النكس، أما التأثيرات الضائرة النسبية فتشمل نقص المحببات والطفح والوذمة.

3. **العاصفة الدرقية:** إن محصرات بيتا التي لا تملك فعالية محاكية للودي، مثل البروبرانولول، هي فعالة في إنقاص التنبيه الودي الواسع الذي يحدث في فرط الدرقية. إن الإعطاء الوريدي علاج فعال في العاصفة الدرقية. العلاج البديل عند المرضى الذين يعانوا من قصور قلبي شديد أو ربو قصبي هو إعطاء حاصر قناة الكالسيوم Diltiazem. تتضمن الأدوية الأخرى المستعملة في معالجة العاصفة الدرقية PTU (لأنه يثبط التحول المحيطي لـ T4 إلى T3، خلافاً للميثيمازول)، اليوديد، والستيروئيدات السكرية (للوقاية من حدوث الصدمة).

4. **حصار إطلاق الهرمون:** يقوم اليوديد بجرعته الدوائية بتثبيط يودنة التيروزين (ويدعى ذلك بتأثير Wolff-Chaikoff) ولكن هذا يدوم أياماً قليلة فقط. الأهم من ذلك هو أن اليوديد يثبط تحرير الهرمونات الدرقية من الثيروغلوبولين عبر آلية غير مفهومة بعد. نادراً ما يستعمل اليوديد هذه الأيام كعلاج وحيد، ولكنه يستعمل لمعالجة نوب السمية الدرقية المميتة (العاصفة الدرقية) أو يعطى قبل الجراحة لأنه ينقص من توعية الغدة الدرقية. لا يفيد اليوديد في المعالجة طويلة الأمد لأن الدرق تتوقف عن استجابتها له بعد بضعة أسابيع. يعطى اليوديد فموياً، وتأثيراته الضائرة قليلة وتتضمن قرحات في الفم والحنجرة وطفحاً وتقرحات في الأغشية المخاطية وطعماً معدنياً في الفم.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.23. تتضمن أعراض فرط الدرقية كلاً مما يلي ما عدا:

A. تسرع القلب.

B. نرفزة وعصبية.

C. ضعف المقاومة للبرد.

D. ضياع الوزن.

E. رجفان.

الجواب = C. يعاني المصاب بفرط الدرقية غالباً في إنتاج حراري مفرط.

2.23. أي مما يلي هو الوصف الأفضل لتأثير البروبيل ثيوراسيل على إنتاج الهرمون الدرقي؟

A. يحصر إطلاق الهرمون المطلق للموجهة الدرقية.

B. يثبط قبط اليود من الخلايا الدرقية.

C. يمنع إطلاق الهرمون الدرقي من الغلوبولين الدرقي.

D. يحصر يودنة واقتران التيروزين في الغلوبولين الدرقي لتشكل الهرمون الدرقي.

E. يُحصر إطلاق الهرمونات من الغدة الدرقية.

الجواب = D. يحصر البروبيل ثيوراسيل تصنيع الهرمونات الدرقية، ولكنه لا يؤثر على قبط اليوديد، أو على انشطار الغلوبولين الدرقي الحال للبروتين أو على إطلاق الهرمونات من الغدة الدرقية. تثبط الهرمونات الدرقية إفراز TSH من النخامى الأمامية.

3.23. يمكن معالجة فرط الدرقية بكل من الأدوية التالية عدا:

A. ثلاثي يودوثيرونين.

B. الاستئصال الجراحي للغدة الدرقية.

C. اليوديد.

D. بروبيل ثيوراسيل.

E. ميثيمازول.

الجواب = A. ثلاثي يودوثيرونين هو هرمون درقي يتم إنتاجه بشكل مفرط في فرط الدرقية.

4.23. أيٍ من الهرمونات التالية هو غير ببتيدية مما يسمح بإعطائه فموياً؟

A. ACTH.

B. هرمون النمو.

C. GnRH.

D. ثيروكسين.

E. CRH.

الجواب - D. على الرغم من أن الثيروكسين مشتق من الحمض الأميني التيروزين فهو ليس ببتيداً ولا يتأثر بالحمض المعدي

5.23. أي من الاستعمالات الدوائية التالية خاطئ؟

A. ديسموبريسين: معالجة البيلة التفهة.

B. أوكتريوتيد: معالجة الإسهال المرافق لأورام الببتيد المعوي الفعال على الأوعية.

C. أوكسيتوسين: تحريض المخاض.

D. hCG: معالجة العقم عند الرجال والنساء.

E. بيغفيزومانت: معالجة قصر القامة عند الرجال والنساء.

الجواب = E. بيغفيزومانت هو معاكس لمستقبلات هرمون النمو ويستعمل لعلاج ضخامة النهايات.

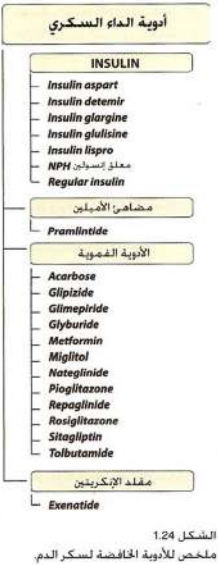
24

الإنسولين وخافضات سكر الدم الفموية

Insulin and Oral Hypoglycemic Drugs

ا. نظرة عامة

البنكرياس هو غدة صماوية تنتج الهرمونات الببتيدية: الإنسولين والغلوكاغون والسوماتوستاتين، وفي نفس الوقت هو غدة خارجية الإفراز تنتج إنزيمات هاضمة. يتم إفراز الهرمونات الببتيدية من الخلايا المتوضعة في جزر لانغرهانس (خلايا β المنتجة للإنسولين، خلايا α المنتجة للغلوكاغون، وخلايا δ المنتجة للسوماتوستاتين). تلعب هذه الهرمونات دوراً هاماً في تنظيم الفعاليات الاستقلابية في الجسم، وخاصة استتباب غلوكوز الدم. قد يسبب فرط إنسولين الدم (الناتج مثلاً عن ورم إنسولين insulinoma) نقصاً شديداً في سكر الدم. والأكثر شيوعاً أن يسبب العوز النسبي أو المطلق في الإنسولين (كما في السكري) فرطاً خطيراً في سكر الدم، والذي إذا ترك بدون معالجة فقد يؤدي إلى اعتلال شبكية العين واعتلال كلوياً وعصبياً ومضاعفات قلبية وعائية. إن المعالجة بالإنسولين أو خافضات سكر الدم الفموية (الشكل 24-1) يمكن أن تقي من المراضة وتنقص الوفيات المتعلقة بالسكري.



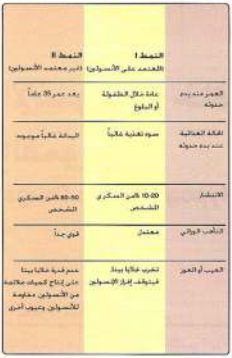
أدوية الداء السكري
INSULIN
Insulin aspart
Insulin detemir
Insulin glargine
Insulin glulisine
Insulin lispro
NPH معلق إنسولين
Regular insulin
مضاهي الأميلين
Pramlintide
الأدوية الفموية
Acarbose
Glipizide
Glimepiride
Glyburide
Metformin
Miglitol
Nateglinide
Pioglitazone
Repaglinide
Rosiglitazone
Sitagliptin
Tolbutamide
مقلد الإنكريتين
Exenatide

الشكل 1.24
ملخص للأدوية الخافضة لسكر الدم.

اا. السكري Diabetes Millitus

يزداد وقوع السكري على نحو متسارع في الولايات المتحدة والعالم، فمثلاً يقدر بأن أكثر من 180 مليون شخص حول العالم مصابون من السكري، ويتوقع أن يتضاعف انتشاره في عام 2030. يعاني واحد وعشرين مليون شخص في الولايات المتحدة من السكري، ويعد هذا المرض السبب الرئيسي للمراضة والوفيات. لا يعتبر السكري مرضا وحيداً، بل هو مجموعة متلازمات مختلفة تتميز بارتفاع في غلوكوز الدم ناجم عن عوز نسبي أو مطلق للإنسولين. [ملاحظة: في كثير من الأحيان يتفاقم الإطلاق غير الكافي للإنسولين في فرط الغلوكاغون.] قامت الرابطة الأمريكية للسكري (ADA) بتمييز أربعة أصناف للسكري: النمط ا (سابقاً: السكري المعتمد على الإنسولين)، النمط اا (سابقاً: السكري غير المعتمد على الإنسولين)، السكري الحملي، والسكري الناجم عن أسباب أخرى (مثلاً: عيوب وراثية أو أدوية). يلخص الشكل 24-2 ميزات النمط الأول والثاني للسكري. يعرف السكري الحملي بأنه عدم تحمل الكاربوهيدرات يحدث أو يتم كشفه خلال الحمل. من الضروري أن تتم السيطرة بشكل كاف على السكر خلال الحمل لأن السكري الحملي غير المسيطر عليه قد يؤدي إلى جنين عرطل وعسر ولادة الكتف (ولادة

عسيرة) ونقص سكر عند الرضيع، إلا أن الحمية والتمرين و/أو تناول الإنسولين يمكن أن يفيد في ذلك، وقد يكون الغلايبوريد glyburine بديلاً آمناً للإنسولين في معالجة السكري الحملي، ولكن الأمر يتطلب إجراء دراسات معشاة كبيرة من أجل تقييم تأثيره على الرضيع بشكل أفضل وتحديد الجرعة الأمثل.



	النمط I (المعتمد على الأنسولين)	النمط II (غير معتمد الأنسولين)
العمر عند بدء حدوثه	عادة خلال الطفولة أو البلوغ	بعد عمر 35 عاماً
الحالة الغذائية عند بدء حدوثه	سوء تغذية غالباً	البدانة غالباً موجودة
الانتشار	10-20 % من السكري الشخص	80-90 % من السكري الشخص
التأهب الوراثي	معتدل	قوي جداً
العيب أو العوز	تخريب خلايا بيتا فيتوقف إفراز الأنسولين	عدم قدرة خلايا بيتا على إنتاج كميات ملائمة من الأنسولين مقاومة للأنسولين وعيوب أخرى

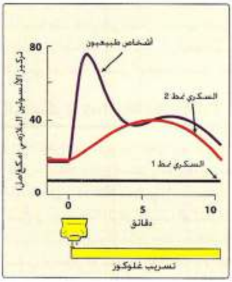
الشكل 2.24
مقارنة بين النمط الأول والثاني للسكري.

A. النمط I من السكري

يصيب النمط الأول من السكري الأشخاص في عمر البلوغ أو عند البالغين الصغار، وقد تحدث أشكال كامنة في مرحلة لاحقة من الحياة. يتميز هذا المرض بعوز مطلق للإنسولين ناجم عن تنخر واسع في خلايا بيتا على نحو كبير، يعزى فقدان وظيفة خلية بيتا عادة إلى عمليات مناعية موجهة ضد خلية بيتا قد تتحرض بغزو فيروسي أو بفعل الذيفانات الكيميائية. وكنتيجة لتخرب هذه الخلايا يفشل البنكرياس في الاستجابة للغلوكوز، وتظهر الأعراض الكلاسيكية لعوز الإنسولين في النمط الأول من السكري (سُهاف، عطش، تعدد بيلات، ونقص وزن). يتطلب النمط الأول للسكري إعطاء إنسولين خارجي المنشأ لتجنب الدخول في حالة التقويض التي تنجم عن، وتتظاهر بـ، فرط سكر الدم والحماض الكيتوني المهدد للحياة.

1. **أسباب النمط الأول للسكري:** تتم المحافظة على المستويات القاعدية المنخفضة من الإنسولين الدوراني المنخفضة عند الشخص الطبيعي في الفترة بعد امتصاص (امتصاص الطعام) من خلال الإفراز الثابت لخلية بيتا، وهذا يثبط تحلل الشحوم وتحلل البروتين وتحلل الغليكوجين. يحدث الإفراز المفاجئ للإنسولين خلال دقيقتين بعد هضم الوجبة الطعامية كاستجابة للزيادة العابرة في مستويات الغلوكوز والحموض الأمينية في الدوران، ويدوم ذلك حتى 15 دقيقة ويُتبع بإفراز الإنسولين بعد الوجبة الطعامية. ولكن باقتراض أن خلايا بيتا كلها عديمة الفعالية فإن المريض بالنمط الأول من السكري لا يستطيع الحفاظ على مستوى إفرازي قاعدي للإنسولين ولا يستجيب على تبدلات الوقود الدوراني (الشكل 24-3) إن تطور وترقي اعتلال الأعصاب واعتلال الكلية واعتلال الشبكية يرتبط بشكل مباشرة مع مدى ضبط سكر الدم (الذي يقاس بمستويات غلوكوز الدم و/أو الخضاب الغليكوزيدي A_{1C}).

2. **المعالجة:** تعتمد معالجة النمط الأول على الإنسولين خارجي المنشأ (حقناً) لضبط فرط سكر الدم وتجنب الحماض الكيتوني والمحافظة على مستويات مقبولة من الخضاب الغليكوزيدي (HbA_{1C}). [ملاحظة: يتناسب معدل تشكل الخضاب الغليكوزيدي مع وسطي تركيز غلوكوز الدم خلال آخر ثلاثة أشهر؛ ولذلك يعتبر HbA_{1C} مقياساً لمدى فعالية المعالجة في المحافظة على غلوكوز الدم طبيعياً عند السكريين.] ترمي المعالجة من إعطاء الإنسولين في النمط الأول للسكري إلى المحافظة على تراكيز غلوكوزية دموية أقرب ما تكون إلى المستوى الطبيعي وتجنب التأرجح الواسع في مستوياته والذي قد يساهم في حدوث المضاعفات على المدى البعيد. إن استعمال أجهزة مراقبة غلوكوز الدم المنزلية قد سهل المراقبة الذاتية المتكررة والمعالجة بحقن بالإنسولين. يمكن أيضاً إعطاء الإنسولين بالتسريب المستمر تحت الجلد (مضخة الإنسولين)، وهي طريقة أكثر ملاءمة وتخلص المريض من حقن الإنسولين اليومية المتعددة، كما أنها مبرمجة أيضاً لإفراز الإنسولين بمعدل قاعدي، وتسمح للمريض بإعطاء دفعة من الإنسولين ليعاوض ارتفاع غلوكوز الدم أو يستبق وجبة طعامية قادمة. الطرق الأخرى لإعطاء الإنسولين هي الطريق عبر



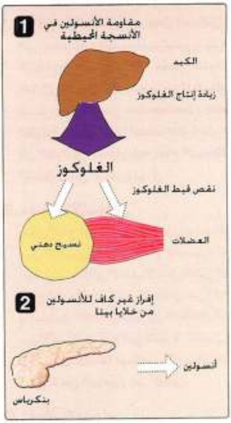
الشكل 3.24
إطلاق الإنسولين كاستجابة للتسريب الثابت للغلوكوز عند الأشخاص الطبيعيين وعند مرضى السكري

الجلد والطريق الشدقي والطريق عبر الأنف، ولكنها تخضع حالياً للدراسة. أميلين هو هرمون يفرز مع الإنسولين من الخلايا بيتا بعد تناول الطعام، وقد يستعمل البراملينتايد (وهو مشابه تركيبي للأميلين) كعلاج إضافي مع الإنسولين.

B. النمط الثاني للسكري

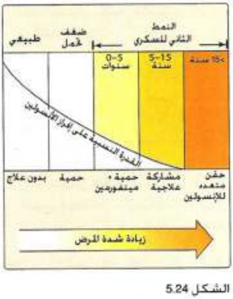
إن غالبية السكريين هم من النمط الثاني. يتأثر المرض بالوراثة والشيخوخة والبدانة والمقاومة المحيطية للإنسولين، وليس بالآليات المناعية والفيروسية. وتكون التبدلات الاستقلابية الملاحظة هنا أقل شدة من النمط الأول (مثلاً، مريض النمط الثاني لا يطور حماضاً كيتونياً)، ولكن العواقب السريرية بعيدة المدى قد تكون شديدة (المضاعفات الوعائية وما قد يتلوها من مضاعفات خمجية يمكن أن يؤدي إلى بتر الأطراف السفلية).

1. **الأسباب:** يحتفظ البنكرياس في النمط الثاني من السكري ببعض وظيفة خلايا بيتا، ولكن إفراز الإنسولين المتبدل غير كاف للمحافظة على استتباب الغلوكوز في الدم (الشكل 24-3). قد تنقص كتلة خلايا بيتا بشكل تدريجي في النمط الثاني للسكري، وخلافاً للنمط الأول، فإن النمط الثاني للسكري غالبا من النمط البدينين. [لاحظ أنه ليس جميع البدينين من الأشخاص يصبحون سكريين]، يترافق النمط الثاني للسكري على نحو متواتر بنقص حساسية الأعضاء المستهدفة نحو الإنسولين الداخلي أو خارجي المنشأ (الشكل 24-4)، وتعتبر هذه المقاومة للإنسولين سبباً رئيسياً لهذا النمط من السكري.



الشكل 4.24
التأثيرات الرئيسية المساهمة في فرط سكر الدم المشاهد في النمط الثاني للسكري.

2. **المعالجة:** ترمي معالجة النمط الثاني للسكري للمحافظة على تراكيز غلوكوز الدم ضمن الحدود الطبيعية والوقاية من تطور المضاعفات بعيدة المدى للمرض. يؤدي كل من إنقاص الوزن والتمرين وتعديل الحمية إلى إنقاص مقاومة للإنسولين وتصحيح فرط سكر الدم في النمط الثاني للسكري عند بعض المرضى. ولكن معظم المرضى يعتمدون على التداخلات الفارماكولوجية لخافضات سكر الدم الفموية. تتراجع وظيفة خلايا بيتا مع ترقي المرض حيث غالباً ما تصبح المعالجة بالإنسولين ضرورية للحصول على مستويات غلوكوزية مصلية مقبولة (الشكل 24-5).



الشكل 5.24
مدة الإصابة بالسكري من النمط الثاني وكفاية الإفراز داخلي المنشأ من الإنسولين، وتسلسل العلاج الموصى به.

III. الإنسولين ومضاهئاته Insulin And Its Analogs

الإنسولين هو هرمون عديد الببتيد من سلستين ببتيدتين متصلتين بجسور ثنائية السلفيد، ويتم تركيبه من طليعة الإنسولين التي تخضع لانشطار حال للبروتين فينتج الإنسولين والببتيد c ويفرز كلاهما من قبل الخلية بيتا البنكرياسية. [يفرز مرضى النمط الثاني من السكري مستويات عالية من طليعة الإنسولين. ونظراً لأن المقايسة المناعية الشعاعية لا تميز بين الإنسولين وطليعته وذلك فإن مرضى النمط الثاني لديهم مستويات من الهرمون الفعال أقل مما تبديه المقايسة، ولذلك، فإن قياس الببتيد c الدوراني يعد مؤشراً أفضل لمستويات الإنسولين.]

A. إفراز الإنسولين Insulin Secretion

يتم تنظيم إفراز الإنسولين بوساطة المستويات الدموية لغلوكوز الدم وبعض الحموض الأمينية وبعض الهرمونات (انظر الهرمونات المعدية المعوية لاحقاً) والوسائط الذاتية. يتم تحريض الإفراز غالباً من قبل المستويات العالية لغلوكوز الدم الذي يتم إدخاله إلى خلايا بيتا البنكرياسية بوساطة ناقل الغلوكوز، حيث تتم هناك فسفرته

من قبل غلوكوكيناز الذي يعمل كحساس للغلوكوز. تدخل منتجات استقلاب الغلوكوز إلى السلسلة التنفسية الميتوكوندرية وتولد أدينوزين ثلاثي الفسفات (ATP). يسبب الارتفاع في مستويات ATP حصاراً لقنوات البوتاسيوم مما يؤدي لنزع الاستقطاب الغشائي ودخول Ca^{2+} فينجم عنه لفظ خلوي Exocytosis نبضي. يعود التأثير الخافض لسكر الدم لكل من Sulfonylureas و Meglitinides إلى تثبيط قنوات البوتاسيوم. [إن الغلوكوز المعطى حقناً أضعف تأثيراً على إفراز الإنسولين من الغلوكوز المعطى فموياً، لأن الغلوكوز الفموي ينبه إنتاج الهرمونات الهاضمة المعوية التي تنبه بدورها إفراز الإنسولين من البنكرياس.]

B. مصادر الإنسولين

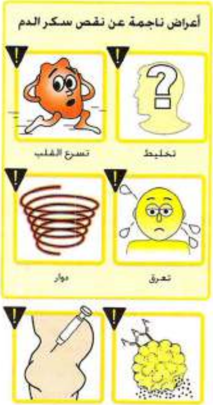
يمكن إنتاج الإنسولين البشري بواسطة تقنية DNA المؤشب باستعمال ذرار خاصة من الإشريكية القولونية أو الخميرة المعدلة وراثياً بحيث تحتوي مورثة الإنسولين البشري. تؤدي التعديلات في تتالي الحموض الأمينية في الإنسولين البشري إلى إنتاج إنسولينات ذات خصائص حرائكية مختلفة، مثل إنسولينات ليسبرو Lispro وأسبارت Aspart وغلوليزين Glulisine التي تمتلك بدء تأثير أسرع ومدة تأثير أقصر من الإنسولين النظامي لأنها لا تتكدس ولا تشكل معقدات. أما إنسولين Glargine وانسولين Detimir فهما من الإنسولينات مديدة المفعول وتعطي مستويات مسطحة ومطولة من الهرمون بعد الحقن.

C. إعطاء الإنسولين

يتم تقويض الإنسولين في السبيل الهضمي لأن بنيته عديدة الببتيد، ولذلك يعطى عموماً حقناً تحت الجلد. [ملاحظة: في حالات فرط سكر الدم الإسعافي يعطى الإنسولين النظامي حقناً وريدياً.] لقد أصبح التسريب المستمر للإنسولين تحت الجلد شائعاً لأنه لا يحتاج حقناً متعددة في اليوم. تختلف مستحضرات الإنسولين بشكل رئيسي في أزمنة بدء تأثيرها ومدة تأثيرها، وتنجم ذلك عن اختلافات في تسلسل الحموض الأمينية في عديدات الببتيد. يمكن لكل من الجرعة ومكان الحقن والتروية الدموية والحرارة والنشاط الفيزيائي أن يؤثر في مدة الفعل لمختلف المستحضرات. يتعطل الإنسولين بإنزيم إنسولين بروتياز الذي يوجد بدرجة رئيسية في الكبد والكلية.

D. التفاعلات الضائرة للإنسولين

أعراض هبوط سكر الدم هي التفاعلات الضائرة الأكثر خطورة وشيوعاً للجرعة المفرطة من الإنسولين (الشكل 24-6). إن مرضى السكري المزمنين لا ينتجون غالباً كميات كافية من الهرمونات التنظيم المعاكس (غلوكاغون، إيبينفرين، كورتيزول، وهرمون النمو) والتي تقدم في الحالة الطبيعية مقاومة فعالة ضد هبوط سكر الدم. تتضمن التأثيرات الضائرة الأخرى الحثل الشحمي (أقل شيوعاً بالإنسولين البشري) وتفاعلات أرجية وارتكاسات في مكان الحقن. قد تحتاج جرعات الإنسولين إلى ضبط عند المرضى السكريين المصابين بقصور كلوي.



الشكل 6.24
التأثيرات الضائرة للإنسولين. لاحظ أن الحثل الشحمي يكون إما على شكل ضمور موضعي أو ضخامة تحت جلدية في النسيج الدهني في موضع الحقن.

IV. مستحضرات الإنسولين والمعالجة بالإنسولين

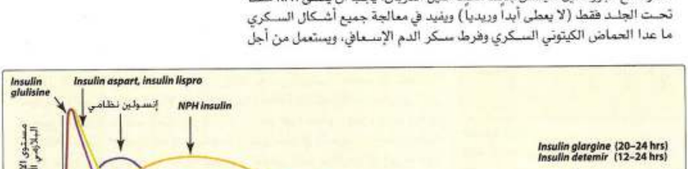
من الأهمية أن يجرى أي تغيير في المعالجة بالإنسولين بحذر من قبل الطبيب مع الانتباه الشديد إلى الجرعة. يلخص الشكل 24-7 أنماط الإنسولين المختلفة المستعملة حالياً، وبدء تأثير كل منها ومدة تأثيرها وتوقيت بلوغها المستويات الذروية.

A. مستحضرات الإنسولين ذات البدء السريع والقصيرة الفعل

يشمل هذا التصنيف على أربع مستحضرات من الإنسولين: النظامي و Lispro و Aspart و Glulisine. الإنسولين النظامي هو إنسولين بلوري مع الزنك، قصير الفعل وذواب، ويعطى عادة تحت الجلد (أو وريديا في الإسعافات)، وهو يخفض غلوكوز الدم بسرعة (الشكل 24-8). ويعد الإنسولين النظامي وإنسولين ليسبرو وإنسولين أسبارت من المجموعة B في الحمل. أما إنسولين Glulisine فلم يدرس بعدُ أثناء الحمل. ونظراً لبدء الفعل السريع وقصر مدة التأثير فإن مستحضرات Lispro و Aspart و Glulisine فهي تصنف كإنسولينات سريعة التأثير. هذه الأدوية تجعل المعالجة ذات مرونة، وقد تنقص اختطار هبوط سكر الدم. يختلف إتسولين Lispro عن الإنسولين النظامي بأن الليزين Lysine والبرولين Proline في الموضع 28 و 29 للسلسلة بيتا يكونان على نحو معكوس، وينتج عن ذلك امتصاص سريع بعد الحقن تحت الجلد — أسرع من ذلك المشاهد بالإنسولين النظامي، وبالتالي فإن إنسولين Lispro يؤثر على نحو أسرع. يصل الإنسولين Lispro إلى ذروة مستوياته البلازمية خلال 30-90 دقيقة بعد الحقن، مقارنة مع 50-120 دقيقة للإنسولين النظامي. يمتلك إنسولين Lispro أيضاً مدة تأثير أقصر. يمتلك كل من إنسولين Aspart و Glulisine حرائك دوائية وفارماكوديناميكية شبيهة بـ Lispro، ويعطى ليقلد تحرر الإنسولين خلال الوجبة الطعامية، ولا يستعمل هذان الدواءان بشكل مفرد عادة وإنما يوصفان مع إنسولين مديد التأثير لضمان ضبط ملائم للغلوكوز. وعلى نحو شبيه بالإنسولين النظامي يعطى كل منهما حقناً تحت الجلد. يعطى إنسولين Lispro عادة قبل الوجبة بـ 15 دقيقة أو مباشرة بعدها، بينما يؤخذ إنسولين Glulisine إما قبل الوجبة بـ 15 دقيقة أو خلال عشرين دقيقة بعد بدء الوجبة. أما إنسولين Aspart فيجب أن يعطى مباشرة قبل الوجبة. إن جميع المستحضرات سريعة التأثير مناسبة للإعطاء الوريدي بالرغم من أن الإنسولين النظامي هو الأكثر استعمالا عندما يكون الطريق الوريدي ضروريا. يمكن أن تستعمل الأشكال Lispro و Aspart و Glulisine في مضخة إنسولين خارجية أيضاً.

B. مستحضرات الإنسولين المتوسطة الفعل
Intermediate-acting Insulin Preparations

- Neutral Protamine Hagedron هو معلق بلوري من إنسولين الزنك مع عديد ببتيد موجب الشحنة هو البروتامين وذلك في وسط معتدل. [له اسم آخر هو Insulin Isophan.] مدة فعله متوسطة، وذلك نتيجة لتأخر امتصاص الإنسولين لأنه يكون مقترناً مع البروتامين، فيشكل بذلك معقداً قليل الذوبان. يجب أن يعطى NPH حقناً تحت الجلد فقط (لا يعطى أبداً وريدياً) ويفيد في معالجة جميع أشكال السكري ما عدا الحماض الكيتوني السكري وفرط سكر الدم الإسعافي، ويستعمل من أجل



الشكل 7.24

بدء فعل ومدة فعل الإنسولين البشري ومضاهئاته. NPH = Neutral Protamine Hagedorn.

السيطرة القاعدية ويعطى عادة مع الإنسولين سريع التأثير أو قصير التأثير من أجل ضبط السكر خلال الوجبة. [ملاحظة: تم تحضير مركب مشابه يدعى إنسولين ليسبرو متعادل البروتامين NPL - Neutral Protamine Lispro ويستعمل فقط بالمشاركة مع إنسولين Lispro (انظر أدناه).] يبين الشكل 24-8 ثلاثة من الأنظمة العلاجية الكثيرة التي تتضمن مشاركة بين أنواع الإنسولين.

C. مستحضرات الإنسولين ذات الفعل المطول
Prolonged-acting Insulin Preparations

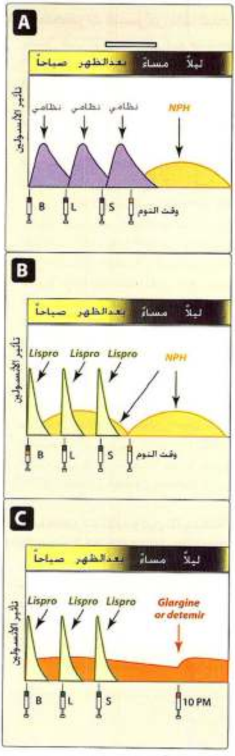
1. **إنسولين غلارغين Insulin Glargine**: إن النقطة متساوية التكهرب Isoelectric Point في إنسولين غلارغين أكثر انخفاضا من تلك التي للإنسولين البشري، مما يؤدي إلى الترسب في مقر الحقن، ولذلك يكون ذا فعل مديد، وهو أبطأ في بدء فعله من إنسولين NPH، ويمتلك تأثيرا خافضا لسكر الدم مسطحا ومطولا— بدون ذروة (الشكل 24-7). وعلى نحو مشابه لباقي الإنسولينات، فيجب أن يعطى تحت الجلد.
2. **إنسولين ديتيمير Insuline detemir**: يمتلك سلسلة جانبية إضافية من الحموض الدسمة من شأنها أن تحسن الارتباط بالألبومين. يؤدي الانفكاك عن الألبومين إلى خصائص طويلة التأثير مشابهة لتلك التي لإنسولين غلارغين.

D. مشاركات الإنسولين

تتوافر العديد من مشاركات الإنسولينات البشرية المزوجة مسبقاً، مثل 70% من إنسولين NPH مع 30% من الإنسولين النظامي، أو 50% من كل منهما، أو 75% من إنسولين NPL مع 25% من إنسولين Lispro.

E. المعالجة المعيارية في مقابل المعالجة المركزة
Standard Treatment versus Intensive Treatment

تتضمن المعالجة المعيارية عند مرضى السكري حقن الإنسولين مرتين يومياً. أما المعالجة المركزة فترمي لجعل غلوكوز الدم طبيعيا من خلال حقن الإنسولين بتكرار أكبر (ثلاثة مرات أو أكثر يوميا اعتمادا على مراقبة مستويات غلوكوز الدم)، ويمكن من خلال المعالجة المركزة تحقيق مستويات من غلوكوز الدم بمتوسط 170 ملغ/دل أو أقل، مع مستوى خضاب HbA_{1c} يعادل 7% أو أقل من إجمالي الهيموغلوبين تقريبا. [ملاحظة: إن متوسط غلوكوز الدم الطبيعي تقريبا 135 ملغ/دل أو أقل، مع هيموغلوبين غلوكوزي 6% أو أقل.] ولذلك فإن تواتر نوبات هبوط سكر الدم والسبات والاختلاجات الناتجة عن فرط الإنسولين تكون عالية بشكل خاص في المعالجة المركزة (الشكل 24-9 A)، ومع ذلك فإن المرضى الذين يخضعون للمعالجة المركزة يحدث لديهم تناقص كبير في المضاعفات بعيدة المدى للسكري – اعتلال الشبكية، اعتلال الكلية، والاعتلال العصبي – بالمقارنة مع المرضى الخاضعين للمعالجة المعيارية (الشكل 24-9 B). إلا أن خوارزمية المعالجة شائعة الاستعمال من أجل تصحيح غلوكوز الدم عند السكريين قد أعيد النظر فيها مؤخراً. وقد وجدت دراسة ACCORD أنه عند البالغين المصابين بالنمط الثاني للسكري والمعرضين لخطورة قلبية وعائية عالية ستؤدي المعالجة الطبية لتخفيض غلوكوز الدم بشكل مركز إلى ما دون الخطوط الإرشادية الحالية إلى زيادة اختطار الموت بالمقارنة مع المعالجة المعيارية الخافضة لغلوكوز الدم، وقد توقف العمل في ذراع المعالجة المركزة في تلك الدراسة السريرية والذي تضمن المرضى الخاضعين للمعالجة المركزة بالإنسولين.



الشكل 8.24
ثلاثة أمثلة عن أنظمة علاجية لإعطاء الإنسولين القاعدي وإنسولين ما بعد الوجبة.
B = الإفطار، L = الغداء، S = العشاء.

V. مضاهئ الأميلين التركيبي

البراملينتايد Pramlintide هو مضاهئ تركيبي للأميلين يستطب إضافي كعلاج يعطى

أثناء الوجبة عند مرضى النمط الأول والثاني للسكري. ويعمل كمقلد للأميلين حيث يؤخر إفراغ المعدة وينقص إفراز الغلوكاغون بعد الوجبة ويعزز الشعور بالتخمة. يعطى الدواء تحت الجلد ويجب أن يعطى مباشرة قبل الوجبة. عندما يبدأ إعطاء هذا الدواء يجب إنقاص جرعة الإنسولين سريع أو قصير التأثير بمقدار 50% قبل الوجبات وذلك لتجنب حدوث فقر الدم الشديد. يجب عدم مزج البراملينتايد مع أي من مستحضرات الإنسولين في نفس المحقن. التأثيرات الضائرة هضمية بشكل رئيسي: غثيان، قمه، وإقياء. يجب أن لا يعطى الدواء لمرضى الخزل المعدي السكري (تأخر الإفراغ المعدي) أو عند وجود سوابق فقدان الوعي بسبب نقص السكر.

VI. خافضات سكر الدم الفموية

تفيد هذه الأدوية في معالجة مرضى النمط الثاني للسكري والذين لا يمكن تدبيرهم بالحمية لوحدها. إن المريض الذي يستجيب جيداً للخافضات الفموية هو من يصاب بالسكري بعد سن الأربعين ومضى على إصابته به أقل من خمس سنوات. إن المرضى المصابون بالسكري منذ فترة طويلة قد يحتاجون إلى مشاركة دوائية لخفض سكر الدم مع أو بدون الإنسولين لضبط فرط سكر الدم لديهم. يضاف الإنسولين نظراً للتراجع المترقي في خلايا بيتا نتيجة المرض أو التقدم بالسن. يجب عدم إعطاء خافضات سكر الدم الفموية لمرضى السكري النمط الأول. يلخص الشكل 24-10 مدة فعل بعض خافضات سكر الدم الفموية، ويوضح الشكل 24-11 بعض تأثيراتها الضائرة.

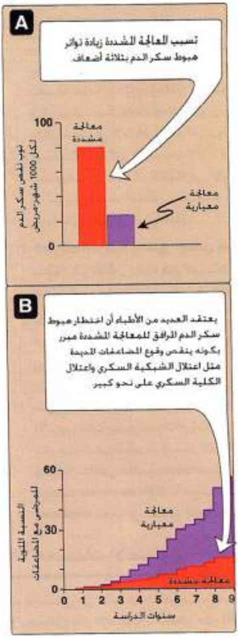
A. مركبات السلفونيل يوريا Sulfonylureas

صنفت هذه الأدوية كعوامل معززة لإفراز الإنسولين، لأنها تعزز تحريره من خلايا بيتا البنكرياسية. الأدوية الرئيسية المستخدمة اليوم هي التولبوتامايد ومشتقات الجيل الثاني: غلايبيوريد، غليبيزايد، وغلايمبيبرايد.

1. **آليات فعل مركبات السلفونيل يوريا:** تتضمن 1) تنبيه إطلاق الإنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية وذلك بحصار قنوات البوتاسيوم الحساسة على ATP مما يؤدي إلى ذلك زوال الاستقطاب ودخول الكالسيوم؛ 2) تناقص إنتاج الغلوكوز في الكبد؛ و 3) ازدياد الحساسية المحيطية للإنسولين.
2. **الحرائك الدوائية والمصير:** ترتبط هذه الأدوية المعطاة فموياً مع بروتينات المصل، وتستقلب في الكبد، وتطرح من الكبد والكلية. يمتلك التولبوتاميد مدة الفعل الأقصر (6-12 ساعات) بينما يدوم فعل أدوية الجيل الثاني حوالي 24 ساعة.
3. **التأثيرات الضائرة:** إن من عيوب مركبات السلفونيل يوريا نزعتها إلى إحداثها زيادة وزن وفرط إنسولين الدم وهبوط سكر الدم. يجب توخي الحذر عند استعمال هذه الأدوية عند المرضى المصابين بقصور كبدي أو كلوي لأن الإطراح المتأخر لهذه الأدوية - والذي يسبب تراكمها - قد يسبب هبوط سكر الدم. إن خلل الوظيفة الكلوية يعد مشكلة خاصة بتلك الأدوية (مثل Glyburide) التي تستقلب إلى مركبات فعالة. يعبر Glyburide بشكل ضئيل إلى المشيمة، وقد يكون بديلاً آمناً ومناسباً للمعالجة بالإنسولين في السكري أثناء الحمل. تعبر السلفونيل يورياز المشيمة وتستطيع أن تسبب نفاذ Deplet الإنسولين من بنكرياس الجنين. لذلك يجب معالجة المرأة الحامل المصابة بالنمط الثاني للسكري بالإنسولين. يلخص الشكل 24-10 بعض التداخلات الدوائية لمركبات السلفونيل يوريا مع أدوية أخرى.

B. مضاهئات الميغليتينايد Meglitinide Analogs

تتضمن هذه المجموعة Repaglinide و Nateglinde. تمتلك هذه العوامل أفعالاً مشتركة مع مركبات السلفونيل يوريا على الرغم من أنها ليست منها.



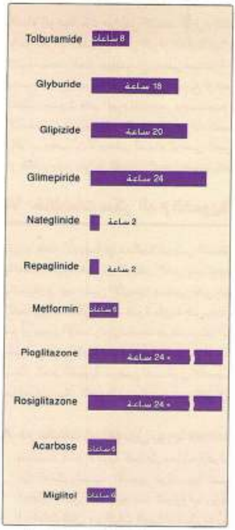
الشكل 9.24

A. تأثيرات الضبط المحكم للغلوكوز على حدوث نوب هبوط سكر الدم عند جمهرة مرضى النمط الأول من السكري المعالجين بمعالجة معيارية أو مشددة.

B. تأثير المعالجة المعيارية والمشددة على المضاعفات بعيدة المدى للسكري.

الشكل 10.24

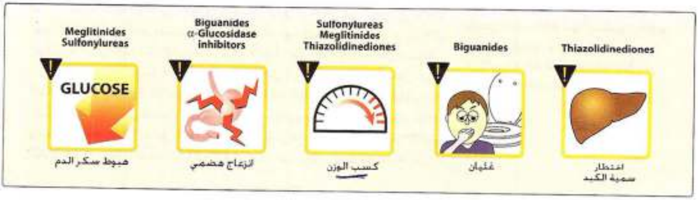
1. **آلية الفعل:** تعتمد آلية فعل هذه المجموعة، على نحو مشابه لمركبات السلفونيل يوريا، على سلامة وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية، وترتبط بموقع مميز على مستقبل السلفونيل يوريا في قنوات البوتاسيوم الحساسة على ATP، فتبتدئ سلسلة تفاعلات تتوج بإطلاق الإنسولين. ولكن خلافاً لمركبات السلفونيل يوريا، فإن مركبات الـ Meglitinide تتمتع ببدء فعل سريع ومدة فعل قصيرة، وهي فعالة بشكل خاص في الإطلاق المبكر للإنسولين الذي يحدث بعد الوجبة، وتصنف بذلك كمنظمات لغلوكوز الدم بعد الأكل. تبين أن المشاركة الدوائية لهذه الأدوية مع الميتفورمين أو مركبات الغليتازون أفضل من المعالجة بأي من تلك الأدوية لوحده في تحسين ضبط السكر. يجب عدم مشاركة Meglitinide مع مركبات السلفونيل يوريا نظراً لتداخل آليتي الفعل.
2. **الحرائك الدوائية والمصير:** يمتص كلا الدواءين على نحو جيد فموياً بعد تناوله بدقيقة إلى ثلاثين دقيقة قبل الوجبات. ويستقلبان إلى منتجات عاطلة بواسطة السايتوكروم CYP3A4 (ص 14) في الكبد وتطرح في الصفراء.
3. **التأثيرات الضائرة:** على الرغم من أن هذه الأدوية قد تسبب هبوط سكر الدم إلا أن حدوث هذا التأثير الضائر أقل من حدوثه مع مركبات السلفونيل يوريا. [ملاحظة: إن الأدوية التي تثبط السيتوكروم CYP3A4، كالكيتوكونازول والإيتراكونازول والفلوكونازول والإريثرومايسين والكلاريثرومايسين قد تعزز من تأثير الريباغليناية الخافض للغلوكوز. أما الأدوية التي تزيد مستويات هذا الأنزيم، كالباربيتيورات والكاربامازبين والريفامبين، فقد تمتلك التأثير المعاكس.] ذكر حدوث هبوط شديد في سكر الدم لدى إعطاء Repaglinide عند المرضى الذين يتناولون خافض الشحوم Gemfibrozil. إن كسب الوزن مشكلة أقل شيوعاً باستعمال مركبات Meglitinrde بالمقارنة مع مركبات السلفونيل يوريا. يجب استعمال مركبات Meglitinrde بحذر في القصور الكبدي.



مدة فعل بعض الأدوية الخافضة لسكر الدم.

VII. محسسات الإنسولين Insulin Sensitizers

ثمة صنفين من خافضات سكر الدم الفموية – البيغوانيدات، والثيازوليدين ديونات – يحسنان فعل الإنسولين. تخفض هذه الأدوية سكر الدم بتحسينها استجابة الخلية المستهدفة للإنسولين دون أن تزيد إفراز الإنسولين من البنكرياس.


Thiazolidinediones
اختطار سمية الكبد
Biguanides
غثيان
Sulfonylureas
Meglitinides
Thiazolidinediones
كسب الوزن
Biguanides
α-Glucosidase inhibitors
انزعاج هضمي
Meglitinides
Sulfonylureas
GLUCOSE
هبوط سكر الدم

الشكل 11.24
بعض التأثيرات الضائرة لخافضات سكر الدم الفموية.

A. البيغوانيدات Biguanides

الميتفورمين Metforim هو البيغوانيد الوحيد المتوافر، ويصنف كمحسس للإنسولين، حيث يزيد قبط الغلوكوز واستخدامه من قبل الأنسجة المستهدفة، وبذلك ينقص المقاومة نحو الإنسولين. وكمت هي حال مركبات السلفونيل يوريا، يتطلب الميتفورمين وجود الإنسولين من أجل إنجاز فعله، ولكنه يختلف عن مركبات السلفونيل يوريا في أنه لا يعزز إفراز الإنسولين، ولذلك فلا يحدث فرط إنسولين في الدم. إن اختطار هبوط سكر الدم أقل بكثير مما هو بمركبات السلفونيل يوريا، ولكنه قد يحدث فقط إذا لم يكن المدخول الحروري كافياً أو إذا لم يعوض الفقدان الحروري الناجم عن الجهد.

1. **آلية الفعل:** آلية التأثير الرئيسية للميتفورمين هي إنقاص إنتاج الغلوكوز الكبدي، وذلك بتثبيطه لاستحداث الغلوكوز بشكل أساسي. [لاحظ أن الإنتاج المفرط للغلوكوز الكبدي هو المصدر الرئيسي لسكر الدم المرتفع في النمط الثاني للسكري، وهو المسؤول عن سكر الدم المرتفع عند الاستيقاظ صباحاً.] الميتفورمين يبطئ أيضاً الامتصاص المعوي للسكر ويحسن القبط المحيطي للغلوكوز والاستفادة منه. إن الخاصة الهامة جداً لهذا الدواء هي قدرته على إنقاص فرط شحوم الدم بشكل معتدل (تخفيض كوليستيرول LDL و VLDL ورفع كولستيرول HDL). قد لا تظهر هذه التأثيرات قبل 4-6 أسابيع من الاستعمال. يحدث غالباً نقص وزن بسبب فقدان الشهية. توصي الرابطة الأمريكية للسكري بإعطاء الميتفورمين كدواء مختار للسكري من النمط الثاني المشخص حديثاً. قد يستعمل الميتفورمين لوحده أو بالمشاركة مع أحد الأدوية الأخرى أو الإنسولين (قد يحدث هبوط سكر الدم في حال المشاركة). [إذا استعمل الميتفورمين مع الإنسولين فقد يتطلب ذلك ضبط جرعة الإنسولين لأن الميتفورمين ينقص إنتاج الغلوكوز من الكبد.]

2. **الحرائك الدوائية والمصير:** يمتص الميتفورمين على نحو جيد فموياً، ولا يرتبط ببروتينات المصل، ولا يستقلب، ويطرح مع البول.

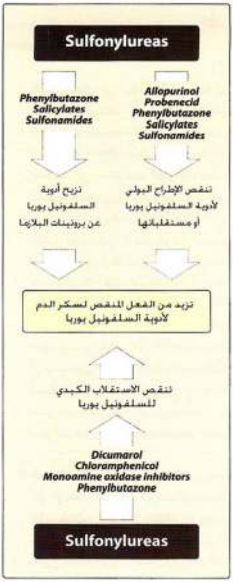
3. **التأثيرات الضائرة:** معظمها هضمية. يمنع استعمال الميتفورمين عند السكريين المصابين بأمراض كلوية و/أو كبدية أو احتشاء قلب حاد أو خمج شديد أو حماض كيتوني سكري. ويجب استعماله بحذر عند المرضى الأكبر من 80 سنة أو عند وجود قصة قصور قلب احتقاني أو معاقرة الكحول. [ملاحظة: إن مرضى السكري المعالجين من أجل قصور القلب يجب أن لا يتناولوا الميتفورمين بسبب ازدياد خطر حدوث الحماض اللبني.] يجب إيقاف الدواء مؤقتاً عند إعطاء أدوية التباين الشعاعية وريدياً. قد يحدث نادراً حماض لبني مميت. وقد يؤثر الاستعمال المديد للدواء على امتصاص الفيتامين B_{12}.

4. **استعمالات أخرى:** إضافة لاستعماله في النمط الثاني من السكري، فإن الميتفورمين فعال في معالجة داء المبيض عديد الكيسات، وإن قدرته على خفض المقاومة تجاه الإنسولين عند أولئك النساء قد يؤدي إلى حدوث الإباضة وربما حدوث الحمل.

B. مركبات الثيازوليدين ديون، أو الغليتازون

Thiazolidinediones or glitazones - TZDs

هي مجموعة أخرى من محسسات الإنسولين، أو ما يعرف بالغليتازون. الإنسولين ضروري من أجل فعلها ولكنها لا تعزز إطلاقه من خلايا بيتا البنكرياسية، وبذلك لا يحدث فرط إنسولين الدم. كان التروغليتازون Troglitazone الدواء الأول الذي تمت المصادقة على استعماله في معالجة النمط الثاني للسكري، ولكنه سحب لاحقاً بعد


Sulfonylureas
Phenylbutazone
Salicylates
Sulfonamides
Allopurinol
Probenecid
Phenylbutazone
Salicylates
Sulfonamides
تزيح أدوية السلفونيل يوريا عن بروتينات البلازما
تنقص الإطراح البولي لأدوية السلفونيل يوريا أو مستقلباتها
تزيد من الفعل المنقص لسكر الدم لأدوية السلفونيل يوريا
تنقص الاستقلاب الكبدي للسلفونيل يوريا
Dicumarol
Chloramphenicol
Monoamine oxidase inhibitors
Phenylbutazone
Sulfonylureas

الشكل 12.24
التداخل الدوائي مع مركبات السلفونيل يوريا.

عدد من الوفيات الناجمة عن السمية الكبدية. يتوافر حالياً دواءان من هذا الصنف: Piolgitazone و Rosiglitazone.

1. **آليـة الفعل:** إن آلية الفعل الدقيقة لمركبات الثيازوليدين ديون في خفض المقاومة للإنسولين لم تتضح بعد، ولكنه من المعروف أنها تستهدف Peroxisome Propiferator-Activator Receptor-γ (PPARγ) —— وهي مستقبلة هرمونية نووية. تقوم لجائن المستقبلة PPARγ بتنظيم إنتاج وإفراز الحموض الدهنية من قبل الخلية الشحمية إضافة إلى استقلاب الغلوكوز، مما يؤدي إلى ازدياد الحساسية للإنسولين في النسيج الشحمي، والكبد والعضلات الهيكلية. ويتراجع كل من فرط سكر الدم وفرط إنسولين الدم وفرط ثلاثي أسيل الغليسيرول وارتفاع الهيموغلوبين الغلوكوزيدي. وعلى نحو مثير للاهتمام فإن مستويات LDL لا تتأثر بالمعالجة بالبيوغليتازون لوحده أو بمشاركة أدوية أخرى، بينما ازدادت مستويات LDL بالروزيغليتازون. أما مستويات HDL فتزداد بكلا الدوائين. تؤدي مركبات TZDs إلى إعادة توزع الدهون في الجسم بشكل مرغوب من النسج الحشوية إلى النسج تحت الجلد. [لاحظ أن فصل التأثيرات المولدة للشحوم Adipogenic عن التأثيرات المحسسة للإنسولين هو موضوع الكثير من الأبحاث، وخاصة حول دور البدانة في هذا المرض.] يمكن أن يستعمل البيوغليتازون والروزيغليتازون كل لوحده أو بمشاركة خافضات أخرى لسكر الدم أو مع الإنسولين. إن جرعة الإنسولين المطلوبة لضبط غلوكوز الدم في مثل هذه الظروف يجب أن تُخفض. يوصى باستعمال الروزيغليكازون كبديل ثان لدى المرضى الذين يفشل لديهم الميتفورمين أو لديهم موانع لاستعماله.

2. **الحرائك الدوائية:** يمتص كل من Pioglitazone و Rosiglitazone على نحو جيد جداً بعد الإعطاء الفموي، ويرتبطان بدرجة كبيرة مع ألبومين المصل. ويخضع كلاهما للاستقلاب الشامل بنظائر إنزيمية مختلفة للسايتوكروم P450 (ص 14). بعض مستقلبات البيغليتازون لها فعالية. الإطراح الكلوي لـ Pioglitazone مهمل، بينما يطرح معظم الدواء الفعال ومستقلباته عبر الصفراء ثم إلى البراز. أما مستقلبات Rosiglitazone فتطرح بشكل رئيسي في البول. لا يتطلب الأمر ضبط الجرعة في الخلل الوظيفي الكلوي. ووصى بعدم استعمال هذه الأدوية عند المرضعات.

3. **التأثيرات الضائرة:** نظراً لحدوث وفيات بسبب السمية الكبدية عند المرضى الذين تناولوا التروغليتازون، فإنه يوصى بشدة بمعايرة إنزيمات الكبد عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية، عند بدء العلاج، ثم بشكل دوري. أما حالات السمية الكبدية بتناول Pioglitazone أو Rosiglitazone التي تم الإبلاغ عنها فهي قليلة جدا. قد تحدث زيادة في الوزن، ومن المحتمل أن يكون ذلك بسبب قدرة TZDs على زيادة الدهون تحت الجلد أو نتيجة لاحتباس السوائل. [ملاحظة: احتباس السوائل قد يفاقم قصور القلب.] لقد ترافق استعمال الغليتازونات مع قلة العظم وزيادة خطر الكسور. لقد توصل تحليل تلوي (تجميعي) meta-analysis أجري مؤخراً إلى أن Rosiglitazone قد ترافق مع زيادة خطر حدوث احتشاء القلب والوفاة بأسباب قلبية وعائية؛ ولكننا نحتاج إلى دراسات مستقبلية استباقي للتأكد من ترافق الخطورة القلبية الوعائية مع Rosiglitazone. من التأثيرات الضائرة الأخرى الصداع، وفقر الدم. إن النساء اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل الفموية مع TZDs قد يصبحن حوامل، إذ تبين أن TZDs ينقص التراكيز البلازمية لموانع الحمل المحتوية على الإستروجين.

4. **استعمالات أخرى:** كما هو الحال في الميتفورمين، فإن تخفيف المقاومة للإنسولين بواسطة TZDs قد يسبب الإباضة عند النساء قبل الإياس المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات.

VIII. أدوية فموية: مثبطات α-غلوكوزيداز

الأكاربوز acarbose والميغليتول miglitol هما أدوية فعالة فموياً تستعمل في معالجة المرضى المصابين بالنمط الثاني من السكري.

A. آلية الفعل

تؤخذ هذه الأدوية في بدء الوجبة الطعامية، وهي تؤخر هضم الكاربوهيدرات فتخفض مستويات الغلوكوز بعد الوجبات. يؤثر كلا الدوائين من خلال التثبيط العكوس لإنزيم ألفا غليكوزيداز المرتبط بالغشاء في الحافة الفرشانية Brush Border للأمعاء. وهذا الإنزيم مسؤول عن حلمهة قليلات السكاريد إلى غلوكوز وسكريات أخرى. [ملاحظة: الأكرابوز يثبط أيضاً إنزيم ألفا-أميلاز البنكرياسي فيؤثر على على تحلل النشاء إلى قليلات السكاريد.] وبالتالي يضعف ارتفاع غلوكوز الدم بعد الأكل. وخلافاً لخافضات سكر الدم الفموية الأخرى، فهذه الأدوية لا تنبه إطلاق الإنسولين ولا تزيد فعله في الأنسجة المستهدفة، ولذلك فلا تسبب المعالجة المفردة بها هبوطاً في سكر الدم. ولكن استعمالها بالمشاركة مع مركبات السلفونيل يوريا أو مع الإنسولين فقد يحدث هبوطٍ في سكر الدم. [ملاحظة: من المهم معالجة مريض هبوط سكرِ الدم بالغلوكوز بدلاً من السكاروز، لأن السكاراز Sucrase يتثبط بهذه الأدوية أيضاً.]

B. الحرائك الدوائية

يمتص الأكاربوز بشكل سيئ، ويستقلب بشكل رئيسي بوساطة الجراثيم المعوية، وتمتص بعض مستقلباته ثم تطرح في البول. أما Miglitol فهو جيد الامتصاص جداً، ولكنه لا يمتلك تأثيرات جهازية، ويطرح بدون تغير من الكلية.

C. التأثيرات الضائرة

من التأثيرات الجانبية الرئيسية: تطبل البطن، إسهال، ومغص بطني. يجب عدم استعمال هذه الأدوية عند المرضى المصابين بالداء المعوي الالتهابي أو تقرح القولون أو انسداد الأمعاء.

IX. أدوية فموية: مثبطات داي ببتيديل ببتيداز-IV

Sitagliptin هو مثبط داي ببتيديل ببتيداز-IV (DPP-IV)، فعال فموياً، ويستعمل لمعالجة مرضى النمط الثاني من السكري. الأدوية الأخرى في هذه المجموعة لا تزال قيد التجربة والتطوير.

A. آلية الفعل

يعمل Sitagliptin على تثبيط إنزيم DPP-IV المسؤول عن تعطيل هرمونات الـ incretin كالببتيد-1 الشبيه بالغلوكاغون (GLP-1). تؤدي إطالة مدة فعالية هذه الهرمونات إلى زيادة تحرر الإنسولين كاستجابة للوجبات وإنقاص الإفراز غير الملائم للغلوكاغون. يمكن استعمال Sitagliptin كعلاج وحيد أو بالمشاركة مع سلفونيل يوريا، أو الميتفورمين، أو أحد

الغليتازونات.

B. الحرائك الدوائية والمصير

إن امتصاص الـ sitagliptin جيد بعد الامتصاص الدوائي، ولا تتأثر درجة الامتصاص بالطعام، ويطرح معظم الدواء في البول، ويُنصح بتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

C. التأثيرات الضائرة

Sitagliptin جيد التحمل بشكل عام، أما التأثيرات الأكثر شيوعاً له فهي التهاب البلعوم الأنفي والصداع. إن إعطاء Sitagliptin لوحده، أو مع الميتفورمين أو البايوغليتازون، يسبب هبوطاً في سكر الدم بنفس معدل حدوثه مع الدواء الغفل.

X. مقلدات الإنكريتين Incretin Mimetics

يؤدي الغلوكوز الفموي إلى إفراز الإنسولين بشكل أعلى مما يحدث عندما تعطى نفس الكمية وريدياً، ويعود السبب إلى تأثير الإنكريتين incretin effect والذي يكون ضعيفاً غالباً في النمط الثاني من السكري. إن ذلك يوضح الدور الهام للهرمونات المعدية المعوية–وبشكل خاص GLP-1 وعديد الببتيد المثبط المعدي–في هضم وامتصاص المغذيات بما فيها الغلوكوز. Exenatide هو مقلد للإنكريتين ويشبه GLIP-1 في 50% من تسلسل عديد الببتيد فيه، كما أنه لا يحسن فقط إفراز الإنسولين المعتمد على الغلوكوز وإنما يبطئ أيضاً الإفراغ المعدي وينقص المدخول الطعامي وإفراز الغلوكاغون بعد الوجبة ويعزز تكاثر الخلايا بيتا. وبالتالي ينقص كل من كسب الوزن وفرط السكر بعد الوجبة و HbA_{1c}. ونظراً لكونه عديد ببتيد فيجب إعطاؤه تحت الجلد. من مساوئ الدواء تأثيره قصير الأمد الذي يتطلب حقنه على نحو متكرر. هناك مستحضر يعطى مرة أسبوعياً ولكنه قيد الدراسة. يمكن إعطاء Exenatide كعلاج مساعد عند مرضى النمط الثاني من السكري الذين فشلت محاولات ضبط سكر الدم لديهم بالسلفونيل يوريا والميتفرومين والغليتازون أو بمزيج منها. وكما هو البراملينتايد، فإن التأثيرات الضائرة الرئيسية هي الغثيان والإقياء والإسهال.

يلخص الشكل 24-13 مضادات السكري الفموية.

المجموعة الدوائية	آلية الفعل	التأثير على أنسولين البلازما	اختطار هبوط سكر الدم	التوصيات
الجيل الأول للسلفونيل يوريا Toblutamide	ينبه إفراز الأنسولين	⇧	نعم	ذو فعالية مثبتة تاريخياً. قد يسبب كسب وزن.
الجيل الثاني للسلفونيل يوريا Glipizide Glyburide Glimepiride	ينبه إفراز الإنسولين	⇧	نعم	ذو فعالية مثبتة تاريخياً. قد يسبب كسب وزن.
مركبات الـ Meglitinide Nateglinide Repaglinide	ينبه إفراز الإنسولين	⇧	نعم (نادرة)	تأثير قصير الأمد. أقل إحداثاً لهبوط سكر الدم إما في الليل أو بسبب وجبة منسية. لها تأثير ما بعد الأكل.
البيغوانيدات Metformin	ينقص الإنتاج الكبدي داخلي المنشأ للغلوكوز	⇩	لا	هو الدواء المفضل لمعالجة السكري من النمط الثاني. له تاريخ جيد من الفعالية. قد يسبب نقص وزن. يمكن إعطاؤه بجرعات يومية. العديد من موانع الاستعمال. راقب وظيفة الكلية.
مركبات الثيازوليدين ديون Pioglitazone Rosiglitazone	ترتبط بـ PPAR-غاما في العضلات والدهن والكبد. فتنقص المقاومة للأنسولين.	⇩⇩	لا	فعّالة عند المرضى ذو المقاومة العالية للأنسولين. جرعة واحدة يومياً للبيوغليتازون. راقب وظيفة الكبد.
مثبطات ألفا-غلوكوزيداز Acarbose Miglitor	تنقص امتصاص الغلوكوز	⇔	لا	تؤخذ مع الوجبات. تأثيرات ضائرة هضمية.
مثبط DPP-IV Sitagliptin	تزيد تحرير الإنسولين المعتمد على الغلوكوز وتنقص إفراز الغلوكاغون.	⇧	لا	جرعة واحدة يومياً يمكن أخذه بدون طعام. جيد التحمل.

الشكل 13.24

ملخص لخافضات سكر الدم الفموية المستخدمة في معالجة السكري. (السهم الأفقي يعني تبدلات ضئيلة أو معدومة.)

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.24. شُخِّص لمرأة عمرها خمسون عاماً إصابتها بالنمط الثاني من السكري وأعطيت وصفة الميتفورمين. أي من العبارات التالية هي من ميزات هذا الدواء؟

A. هبوط سكر الدم هو تأثير ضائر شائع.
B. يخضع الميتفورمين للاستقلاب إلى مركب فعال.
C. يسبب العديد من التداخلات الدوائية-الدوائية.
D. ينقص الإنتاج الكبدي للغلوكوز.
E. المرضى يكسبون الوزن غالباً.

الجواب = D. يصنف الميتفورمين من محسسات الإنسولين. لا يعد هبوط سكر الدم مشكلة شائعة بالميتفورمين لأنه لا يطلق الإنسولين من البنكرياس. إن B و C غير صحيحين لأن الميتفورمين لا يستقلب ولا يسبب تداخلات دوائية-دوائية مهمة. وخلافاً لمركبات السلفونيل يوريا و TZDs فإن الميتفورمين يسبب فقدان الشهية وبالتالي فقدان الوزن.

2.24. أي من العبارات التالية صحيحة حول المعالجة بإنسولين Glargine؟

A. يستعمل بشكل رئيسي لمعالجة فرط سكر الدم بعد الوجبة.
B. يجب أن لا يُشرك مع أي نوع آخر من الإنسولين.
C. يستعمل الآن بأفضلية في النمط السكري الأول عند الحامل.
D. ليس هناك فعالية ذروية من الناحية الحرائكية، وتدوم فعاليته حوالي 24 ساعة.
E. يكون فعالاً بالإنشاق.

الجواب = D. يعد إنسولين glargine إنسوليناً مديداً، ويتم تحريره ببطء من مواضع الحقن تحت الجلد. ولا يمتلك ذروة تأثير. وبسبب مستوياته المنخفضة وفعله المطول فإنه يقلد الإفراز القاعدي للإنسولين. ويستعمل مشركاً مع الإنسولينات الأخرى--مثلاً إنسولين Lispro. لا يستعمل عند الحامل السكرية لأن عامل النمو الشبيه بالإنسولين-1 (IGF-1) يزداد. يحدث هذا التغيير في بعض الأورام.

3.24. أي من خافضات السكر التالية يملك القدرة على إنقاص المقاومة للإنسولين؟

A. Meglitinides.
B. Sulfonylureas.
C. α-Glucosidase Inhibitors.
D. Thiazolidinediones.
E. Gastrointestinal Hormones.

الجواب = D. تنخفض المقاومة للإنسولين بواسطة محسسات الإنسولين: TZDs والميتفورمين. لا تمتلك الأدوية الأخرى هذا التأثير

4.24. امرأة عمرها 64 عاماً لديها قصة إصابة بالسكري من النمط الثاني وقد شخص لها قصور قلب. أي من الأدوية التالية يعد خياراً سيئاً لضبط السكري لديها؟

A. Sitagliptin.
B. Exenatide.
C. Glyburide.
D. Glipizide.
E. Pioglitazone.

الجواب = E. الوذمة هي تأثير ضائر للبيوغليتازون ولذلك فلن يكون خياراً جيداً. يمكن استعمال السيتاغليبتين أو glyburide أو glipizide. exenatide هو دواء جديد يعمل كمضاهئ لـ GLIP-1 وله القدرة على تحسين إفراز الإنسولين وخفض سكر الدم المرتفع وإنقاص وزن الجسم وهو جيد التحمل

25

الإستروجينات والأندروجينات

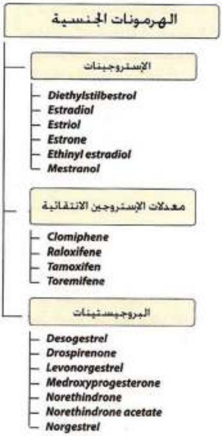
Estrogens and Androgens

ا. نظرة عامة

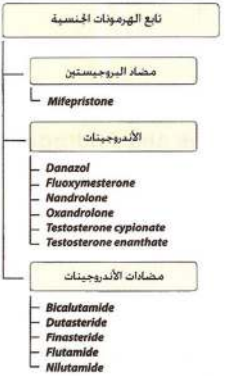
يتم إنتاج الهرمونات الجنسية من الغدد التناسلية وهي ضرورية من أجل الحمل ونضج الجنين وتطور الصفات الجنسية الأولية والثانوية عند البلوغ. يتعدل نشاطها في الخلايا المستهدفة بوساطة المستقبلات. تستعمل الهرمونات الغدية التناسلية في المعالجة المعيضة، ومن أجل الحمل، والتدبير العلاجي لأعراض سن الضهي. هناك العديد من المعاكسات الفعالة في المعالجة الكيميائية للسرطان. يتم تركيب جميع الهرمونات الغدية التناسلية من الكوليستيرول كطليعة، بسلسلة خطوات تتضمن تقصير السلسلة الجانبية الهيدروكربونية وإضافة هيدروكسيل إلى النوى الستيرويدية. الأرمتة Aromatization هي الخطوة الأخيرة في تركيب الإستروجين. يبين الشكل 25-1 الهرمونات الستيرويدية التي المذكورة في هذا الفصل.

اا. الإستروجينات Estrogens

الإستراديول، المعروف بـ 17-يتا إستراديول، هو أقوى إستروجين في الجسم ويفرزه المبيض، وهو الإستروجين الرئيسي عند المرأة في سن النشاط التناسلي. الإسترون هو مستقلب للإستراديول وله تقريباً ثلث فعاليته الإستروجين، وهو الإستروجين الدوراني الرئيسي بعد سن الضهي، ويتم توليده بشكل رئيسي من خلال تحول الأندروستينديون في النسج المحيطية. الإستريول هو مستقلب آخر للإستراديول وأقل فعالية منه بكثير، ويوجد بكميات كبيرة خلال الحمل نظراً لأنه الإستروجين الرئيسي الذي تنتجه المشيمة. يوجد مستحضر بتأل من عدة إستروجينات يحتوي على إسترات السلفات لكل من الإسترون و Equilin - المستحصل من بول الفرس الحامل - ويستعمل على نحو واسع كمستحضر فموي للمعالجة المعيضة للهرمونات. توجد أيضاً مركبات إستروجين مشتقة من النباتات. وتخضع الإستروجينات التركيبية، كالإيثيل إستراديول، لاستقلاب بالمرور الأولي أقل مما تخضع له الستيرويدات الطبيعية، وبذلك تكون فعالة عندما تعطى عبر الفم بجرعات أخفض. تدعى المركبات غير الستيرويدية التي ترتبط مع مستقبلات الإستروجين فتسبب تأثيرات إستروجينية أو مضادة للإستروجين في الأنسجة المستهدفة بمعدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية، وتتضمن Tamoxifen و Raloxifene وغيرها.


الهرمونات الجنسية
الإستروجينات
Diethylstilbestrol
Estradiol
Estriol
Estrone
Ethinyl estradiol
Mestranol
معدلات الإستروجين الانتقائية
Clomiphene
Raloxifene
Tamoxifen
Toremifene
البروجيستينات
Desogestrel
Drospirenone
Levonorgestrel
Medroxyprogesterone
Norethindrone
Norethindrone acetate
Norgestrel

الشكل 1.25
يخلص الهرمونات الجنسية (يتبع الصفحة التالية)



الشكل 2.25
ملخص للهرمونات الجنسية (تتمة)

A. آلية الفعل

بعد انفكاكها من مقرات الارتباط على الغلوبولين أو الألبومين الرابط للهرمون الجنسي في البلازما، تنتشر الهرمونات الستيرويدية عبر غشاء الخلية وترتبط بألفة عالية مع بروتينات المستقبل النووي النوعية. [ملاحظة: تنتمي هذه المستقبلات إلى عائلة كبيرة من المستقبلات النووية للهرمونات التي تشمل الهرمونات الدرقية والفيتامين D.] وثمة نُميطان من مستقبل الإستروجين: ألفا وبيتا، يتوسطان تأثيرات الهرمون. مستقبل α هو مستقبل الإستروجين الكلاسيكي، بينما المستقبل β مشابه جداً للمستقبل α. ولكن جزء النهاية N من مستقبل α يحتوي على منطقة تعزز فعالية الانتساخ، بينما يحتوي مستقبل بيتا على منطقة كابحة. وكنتيجة لذلك تختلف الخصائص الانتساخية بين المستقبلين ألفا وبيتا، كما تختلف ألفة كل من الإستروجينات نحو المستقبلين. وتختلف أشكال المستقبلات في بنيتها وتوضعها الكروموزومي والتوزع النسيجي. يتفاعل مركب سترويد-مستقبل المفعَّل مع الكروماتين النووي ليبتدئ بتركيب RNA نوعي للهرمون. إن التصاق مستقبلين اثنين مرتبطين بالإستروجين مع الجينوم يعد ضرورياً لحدوث الاستجابة، ويؤدي ذلك إلى تركيب بروتينات نوعية تتواسط عدداً من الوظائف الفيزيولوجية. [ملاحظة: الهرمونات الستيرودية قد تحرض تركيب أنواع مختلفة من RNA في أنسجة هدفية متنوعة، ولذلك فهي نوعية للمستقبل والنسيج.] لقد تم التعرف على سبل أخرى تتطلب هذه الهرمونات وتؤدي إلى نتائج سريعة. مثلاً إن تفعيل مستقبل الإستروجين في أغشية الخلايا الوطائية يقترن مع البروتين G مبتدئاً بذلك شلالاً لمرسال ثانوي. كما أن توسع الشرايين التاجية بتوسط الإستروجين يحدث بازدياد تشكل أكسيد النتريك Nitric Oxide والبروستاسيكلين في الخلايا البطانية.

B. الاستعمالات العلاجية للإستروجينات

تستعمل الإستروجينات على نحو شائع من أجل منع الحمل والمعالجة الهرمونية في سن الضهي (وتدعى أيضاً المعالجة بالإستروجين والبروجسترون EPT). ونظراً للجدل الحديث حول خطورة EPT فقد أوصت الجمعية الأمريكية للضهي بإعطاء EPT بأقل جرعة فعالة ولأقصر زمن ممكن من أجل تخفيف الأعراض الوعائية وضمور المهبل. وقد سبق أن استعملت الإستروجينات سابقاً بشكل واسع للوقاية من تخلخل العظم ومعالجته، ولكن الإرشادات الحالية تفضل استعمال علاجات أخرى على الإستروجين. كما تستعمل الإستروجينات كمعالجة معيضة عند المريضات بعد سن الضهي اللواتي لديهن عوز في هذا الهرمون إما بسبب نقص تطور المبيضين أو بسبب ضهي باكر أو ضهي جراحي.

1. **المعالجة الهرمونية بعد سن الضهي:** الاستطباب الرئيسي للمعالجة بالإستروجين هو أعراض سن الضهي كالاضطرابات الوعائية الحركية (كالهبات الساخنة) والضمور المهبلي (الشكل 25-2). وعند النساء اللواتي لم يخضعن لاستئصال الرحم، فإن البروجستين يضاف دائماً إلى المعالجة بالإستروجين، وذلك لأن هذه المشاركة تنقص اختطار كارسينوما بطانة الرحم المرافقة للإستروجين غير المعاكس. أما عند النساء اللواتي استئصلت أرحامهم، فإن استعمال الإستروجين لوحده (دون معاكسة) مفضل، لأن البروجيستينات قد تؤثر بشكل غير مرغوب به على التأثيرات السريرية للإستروجين على الشحوم. [لاحظ أن كمية الإستروجين المستعملة في المعالجة المعيضة أقل بكثير من الجرعات المستعملة في موانع الحمل

الفموية. ولذلك تميل التأثيرات الضائرة في المعالجة المعيضة بالإستروجين لأن تكون أقل شدة من التأثيرات الجانبية عند النساء اللواتي يتناولن الإستروجين من أجل منع الحمل.] إن إعطاء الإستروجين باللصاقات عبر الجلد فعال أيضاً في معالجة الأعراض التالية للضهي. يعالج تخلخل العظم بشكل فعال بالإستروجين، ولكن أدوية أخرى مثل Alendronate يجب أن تعطى كخط أول قبل الإستروجين. (في الصفحة 337 ملخص لبعض الأدوية المفيدة في معالجة تخلخل العظم.)

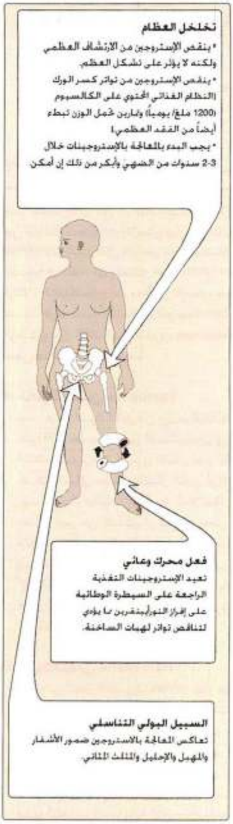
2. **قصور الغدد التناسلية الأولي:** تحاكي المعالجة بالإستروجين نمط الإفراز الدوري الطبيعي، وتُشرك عادة مع البروجيستينات لتستعمل كبديل لتنبيه تطور الصفات الجنسية الثانوية عند الفتيات (11–13 سنة) المصابات بقصور غدد تناسلية. إن استمرار المعالجة مطلوب بعد إتمام النمو.

C. الحرائك الدوائية

1. **الإستروجينات الطبيعية:** تمتص هذه المواد ومشتقاتها المؤسترة أو المقترنة بسهولة من السبيل الهضمي والجلد والأغشية المخاطية. يستقلب الإستراديول بسرعة عند إعطائه فموياً بالإنزيمات الميكرزومية الكبدية. يتوافر الإستراديول حالياً على شكل مسحوق وهو ذو توافر حيوي أفضل. على الرغم من وجود استقلاب بالمرور الأولي إلا أنه أضعف من أن ينقص فعالية الدواء عند أخذه فموياً.

2. **مضاهئات الإستروجين التركيبية:** تمتص هذه المركبات مثل الإيثينل إستراديول والميسترانول على نحو جيد بعد إعطاءها الفموي أو عبر الجلد أو الأغشية المخاطية. يتم نزع الميثيل الميسترانول بسرعة إلى إيثيل إستراديول الذي يستقلب في الكبد والأنسجة المحيطية بشكل أبطأ من الإستروجينات الطبيعية. تخزن هذه المضاهئات في النسيج الشحمي لأنها ذوابة بالشحم وتتحرر منه ببطء، وبالتالي تمتلك الإستروجينات التركيبية فعلاً أطول وفاعلية أعلى بالمقارنة مع الإستروجينات الطبيعية.

3. **الاستقلاب:** تنتقل الإستروجينات في الدم مرتبطةً مع ألبومين المصل أو الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي. وكما ذكر سابقاً فإن التوافر الحيوي للإستروجينات التي تؤخذ فموياً منخفض نتيجة الاستقلاب المرور الأولي في الكبد. لإنقاص استقلابها بالمرور الأولي فقد تعطى هذه الأدوية على شكل لصقات عبر الجلد أو جيل موضعي أو مستحلب أو داخل المهبل أو حقناً. وتتعرض الإستروجينات للهدركسلة بالكبد فتتحول إلى مشتقات تقترن بعد ذلك مع الغلوكورونيد أو السلفا. وتخضع الأدوية ومستقلباتها لإطراح صفراوي ثم يعاد امتصاصها عبر الدوران المعوي الصفراوي، وتطرح المنتجات العاطلة في البول. [قد تزداد مستويات الإستروجين المصلية عند المصابين بأذية كبدية نتيجة نقص الاستقلاب، مما يؤدي إلى التأنيث عند الذكور وعلامات فرط الإستروجين عند الإناث.]



تخلخل العظام
- ينقص الإستروجين من الارتشاف العظمي ولكنه لا يؤثر على تشكل العظم.
- ينقص الإستروجين من تواتر كسر الورك (النظام الغذائي المحتوي على الكالسيوم (1200 ملغ/ يومياً) وتمارين تحمل الوزن تبطء أيضاً من الفقد العظمي).
- يجب البدء بالمعالجة بالإستروجينات خلال 2-3 سنوات من الضهي وأبكر من ذلك إن أمكن.

فعل محرك وعائي
تعيد الإستروجينات التغذية الراجعة على السيطرة الوطائية على إفراز النورأبينفرين ما يؤدي لتناقص تواتر لهبات الساخنة.

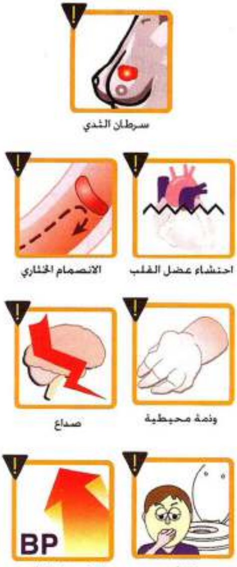
السبيل البولي التناسلي
تعاكس المعالجة بالاستروجين ضمور الأشفار والمهبل والإحليل والمثلث المثاني.

الشكل 2.25
فوائد الإعاضة الاستروجينية بعد الضهي.

D. التأثيرات الضائرة

الغثيان والقيء هما أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً للمعالجة بالإستروجين. قد يحدث

نزف رحمي بعد الضهي بإضافة إلى مشاكل خثارية صمية، واحتشاء عضلة القلب بالإضافة إلى حدوث سرطان الشدي وباطن الرحم. (يمكن إنقاص خطر حدوث سرطان باطن الرحم بإعطاء بروجيستين مع المعالجة بالإستروجين.) يظهر الجدول 25-3 تأثيرات أخرى للمعالجة بالإستروجين. Diethylstilbesterol هو إستروجين غير ستيرويدي تركيبي ويعد سبباً محتملاً للسرطانة رائقة الخلايا في عنق الرحم أو المهبل عند البنات المولودات لنساء أخذن الدواء خلال الحمل.



الشكل 3.25
بعض التأثيرات الضائرة المشاركة للمعالجة بالاستروجين.

III. معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية (SERMs)

هي صنف جديد من المركبات المرتبطة بالإستروجين. وقد صنفت في الماضي العديد من العوامل كمضادات للإستروجين، وبالتالي هناك بعض الالتباس. يُحتفظ بمصطلح SERMs للمركبات التي تتداخل مع مستقبلات الإستروجين ولها تأثيرات مختلفة على أنسجة مختلفة، فهي تمتلك فعلاً انتقائياً مقلداً أو معاكساً وذلك وفقاً لنمط النسيج. فمثلاً، التاموكسيفين هو معاكس للإستروجين في نسيج سرطان الثدي ولكن بإمكانه أن يسبب فرط تنسج في بطانة رحم بفعله المقلد الجزئي في الرحم. ومن معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية الأخرى: Toremifene و Raloxifene كما أن Clomiphene يصنف ضمن هذه المجموعة أحياناً.

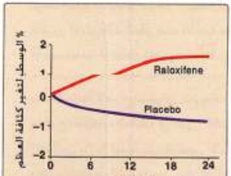
A. تاموكسيفين Tamoxifen

يعد هذا الدواء الأول من بين مركبات SERMs، ويتنافس مع الإستروجين الطبيعي على الارتباط بمستقبل الإستروجين في نسيج الثدي، ويستعمل حاليا في المعالجة الملطفة لسرطان الثدي المنتقل عند النساء في سن الضهي. وقد يستعمل أيضاً كعلاج إضافي بعد استئصال الثدي أو التشعيع ولتخفيض اختطار سرطان الثدي عند النساء عاليات الخطورة. [ملاحظة: الإستروجينات تنبه نمو الثدي الطبيعي، ولذلك ليس من المدهش أن تتراجع بعض أورام الثدي بعد المعالجة بالتاموكسيفين.] تتضمن التأثيرات الضائرة الشائعة للتاموكسيفين الهبات الساخنة والغثيان، وقد يحدث عدم انتظام الحيض ونزف مهبلي. وقد ذكر حدوث فرط تنسج وخباثات في البطانة الرحمية بسبب تأثير الإستروجين عليها وذلك عند النساء اللواتي يداومن على التاموكسيفين مما دفع للتوصية بتحديد مدة المعالجة بهذا الدواء في بعض الاستطبابات.

B. رالوكسيفين Raloxifene

هو من الجيل الثاني لـ SERMs، وذو علاقة مع التاموكسيفين. ويعتمد استعماله العلاجي على قدرته على إنقاص **الارتشاف العظمي والتقلب العظمي الإجمالي**؛ حيث يزيد الكثافة العظمية وينقص كسور الفقرات (الشكل 25-4). وخلافاً للإستروجين والتاموكسيفين، فإن تأثير الرالوك [illegible]

أو معدوم ولذلك فهو لا يؤهب لسرطان الرحم. الرالوكسيفين يخفض الكوليسترول الإجمالي و LDL في المصل ولكن لا يؤثر على HDL أو الشحوم الثلاثية. وحتى اليوم لم تبدي التجارب السريرية الأخيرة أي انخفاض مهم في الحوادث الإكليلية باستعمال الرالوكسيفين. يستعمل الدواء حاليا لمعالجة تخلخل العظم عند النساء بعد الضهي والوقاية منه، كما ينقص الرالوكسيفين من وقوع سرطان الثدي الغازي عند النساء بعد الضهي. [في الوقت الحاضر، أوصت الهيئة الاستشارية لإدارة الغذاء والدواء الأمريكية باستعمال الرالوكسيفين للوقاية من سرطان الثدي عند النساء عاليات الخطورة بعد سن الضهي.]



الشكل 4.25
تزداد الكثافة العظمية الوركية بالرالوكسيفين عند النساء بعد الضهي.

1. **الحرائك الدوائية:** يمتص الدواء بسهولة عن طريق الفم، ويتقرن بالغلوكورونيد بسرعة عبر الاستقلاب بالمرور الأولي. ويرتبط أكثر من 95% منه ببروتينات البلازما. ويعبر الدواء الأصلي ومستقلباته المقترنة الدورة المعوية الكبدية. الطريق الأولي للإطراح هو عبر الصفراء ثم البراز.

2. **التأثيرات الضائرة:** من التأثيرات الضائرة الشائعة الهبات الساخنة وتشنج عضلات الساق. وكما في الإستروجينات والتاموكسيفين، فإن استعمال الرالوكسيفين يزيد اختطار الخثار الوريدي العميق والانصمام الرئوي وخثار الوريد الشبكي في العين. ويجب اجتناب الدواء عند النساء الحوامل أو اللواتي قد يصبحن حوامل وعند النساء اللواتي لديهم قصة سابقة أو حالية لحوادث خثارية صمية وريدية. يمكن أن يؤدي استعماله مع الكوليستيرامين إلى نقص امتصاصه بنسبة 60%، ولذلك يجب عدم أخذ هذه الأدوية معاً. بينت دراسة واحدة فقط أن الرالوكسيفين ينقص زمن البروثرومبين بنسبة 10% عند المرضى الذين يتناولون الوارفارين، لذلك من الحكمة مراقبة زمن البروثرومبين عند هؤلاء الأشخاص.

C. توريميفين Toremifene

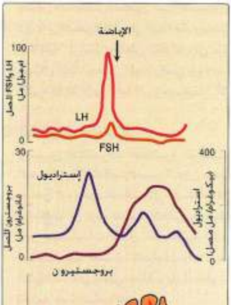
هو مركب SERM ذو خصائص وتأثيرات جانبية مشابهة للتاموكسيفين. لا يوجد معطيات حول اختطار فرط تصنع البطانة الرحمية وسرطان باطن الرحم. ينحصر استعماله لدى النساء بعد الضهي المصابات بسرطان ثدي انتقالي.

D. كلوميفين Clomiphene

يعمل كمقلد جزئي للإستروجين ويؤثر على التغذية الراجعة السلبية للإستروجينات على الوطاء، فيزيد إفراز GnRH وموجهات الغدد التناسلية مؤدياً إلى تنبيه الإباضة. لقد استعمل الدواء بنجاح لمعالجة العقم المترافق بدورات لاإباضية، ولكنه غير فعال لدى النساء اللواتي لديهن خلل إباضة نتيجة قصور نخامي أو قصور مبيضي. تأثيراته الضائرة مرتبطة بالجرعة وتتضمن صداعاً وغثياناً وهبات وعائية حركية واضطرابات في الرؤية وضخامة مبيضية.

IV. البروجيستينات Progestins

البروجستيرون هو البروجيستين الطبيعي، ويتم إنتاجه استجابة للهرمون الملوتن LH عند كل من الإناث (يفرز من الجسم الأصفر خصوصاً خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية، ومن المشيمة) والذكور (يفرز من الخصيتين). ويتم تركيبه أيضاً في قشر الكظر عند كلا الجنسين. وعند الإناث يعزز البروجستيرون تطور البطانة الإفرازية لتتهيأ لتعشيش جنين جديد. إن المستويات العالية من البروجستيرون المتحررة خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية (الطور اللوتيئي) تثبط إنتاج موجهة الغدد التناسلية وبالتالي تثبط الإباضة. فإذا حدث حمل، يستمر إفراز البروجستيرون محافظاً بذلك على بطانة رحمية بحالة ملائمة لاستمرار الحمل ومنقصاً من التقلصات الرحمية. أما إذا لم يحدث حمل، يتوقف إطلاق البروجستيرون من الجسم الأصفر على نحو مفاجئ. وهذا الانحطاط في مستوى البروجسترون ينبه بدء الطمث. (يلخص الشكل 25-5 الهرمونات المنتجة أثناء الدورة الطمثية.) تمارس البروجيستينات آلية فعلها بأسلوب مشابه للهرمونات الستيرويدية الأخرى، فهي تسبب: 1) ازدياد الغليكوجين الكبدي - ربما عبر آلية يتواسطها الأنسولين، 2) إنقاص عود امتصاص الصوديوم في الكلية نتيجة تنافسه مع الألدوستيرون على مستقبله القشري المعدني، 3) زيادة حرارة الجسم عبر آلية مجهولة، 4) نقص بعض الحموض الأمينية البلازمية، و5) ازدياد

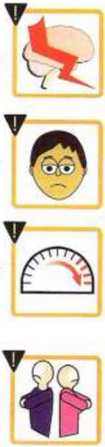


الشكل 5.25
الدورة الطمثية مع المستويات البلازمية للهرمونات النخامية المبيضية مع مخطط تمثلي لتغيرات المورفولوجية للبطانة الرحمية. FSH = الهرمون المنبه للجريب. LH = الهرمون الملوتن.

إطراح الآزوت البولي.

A. الاستعمالات العلاجية للبروجيستينات

تشمل الاستعمالات السريرية الرئيسية للبروجيستينات تصحيح العوز الهرموني ومنع الحمل، حيث يستعمل عموماً مع الإستروجينات، إما بالمشاركة أو بطريقة متتابعة. لا يستعمل البروجسترون بحد ذاته كعلاج على نحو واسع وذلك بسبب استقلابه السريع الذي يؤدي إلى انخفاض توافره الحيوي. أما البروجيستينات التركيبية المستعملة في منع الحمل فهي أكثر ثباتا نحو الاستقلاب بالمرور الأولي مما يسمح بجرعات أخفض عبر الفم. تتضمن هذه العوامل: نوريثيندرون، نوريثيندرون أسيتات، نورجيستريل، ليفونورجيستريل، ديسوجيستريل، نورجيستيمات، ودروسبايرينون. ومعظم البروجيستينات التركيبية المستعملة في مانعات الحمل الفموية (مثل: نوريثيندرون، نوريثيندرون أسيتات، نورجيستريل، وليفونورجيستريل) هي مشتقة من 19-نورتيستوستيرون وتملك بعض العالية الأندروجينية نظراً لبنيتها المشابهة للتيستوستيرون. ميدروكسي بروجيستيرون أسيتات هو مانع حمل يعطى حقنا، أما الشكل الفموي فهو مكون بروجيستيني للمعالجة الهرمونية المعيضة بعد الضهي. الاستعمالات السريرية الأخرى للبروجيستينات هي السيطرة على النزف الرحمي الناجم عن الخلل الوظيفي، ومعالجة عسرات الطمث، وتدبير انتباذ بطانة الرحم (الإندوميتريوز).



الشكل 6.25
بعض التأثيرات الضائرة للمعالجة بالبروجيستين.

B. الحرائك الدوائية

يمتص مستحضر مسحوق البروجستيرون بسرعة بعد إعطائه بالطريق الفموي. وهو ذو عمر نصفي قصير في البلازما، ويستقلب بشكل كامل تقريبا في الكبد، ويطرح مستقلبه المرتبط بحمض الغلوكوروني عبر الكلية. تستقلب البروجيستينات التركيبية بشكل أبطأ. ويعطى الميدروكسي بروجيستيرون أسيتات عضليا أو تحت الجلد ويدوم تأثيره ثلاثة أشهر. أما البروجيستينات الأخرى فيستمر فعلها من يوم إلى ثلاثة أيام.

C. التأثيرات الضائرة

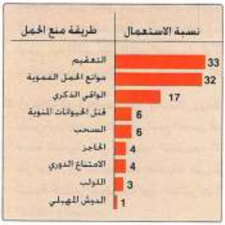
تتضمن التأثيرات الضائرة الرئيسية المرافقة لاستعمال البروجيستينات: الصداع والاكتئاب وكسب الوزن وتغيرات في الرغبة الجنسية (الشكل 25-6). بعض البروجيستينات مثل مشتقات 19-نورتستوستيرون لها فعالية أندروجينية وبإمكانها أن تزيد نسبة LDLإلى HDL وتسبب العد (حب الشباب) والشعرانية. أما البروجيستينات الأقل أندروحينية كالنورجيستيمات والدروسبايرينون فقد تكون مفضلة عند النساء المصابات بالعد. يمكن أن يترافق ميدروكسي بروجيستيرون أسيتات الذي يعطى حقناً بزيادة خطر حدوث تخلخل العظم مما دفع إلى التوصية تحديد مدة استعماله.

D. مضادات البروجيستين Antiprogestin

ميفيبريستون Mifepristone (المعروف أيضاً بـ RU 486) هو معاكس للبروجيستيرون ذو فعالية مقلدة جزئية. [لاحظ أن الميفيبريستون يمتلك فاعلية مضادة للستيرويدات القشرية السكرية.] يؤدي إعطاء هذا الدواء للنساء في مرحلة باكرة من الحمل إلى إجهاض الجنين في معظم الحالات (94%) وذلك نتيجة للتأثير على البروجستيرون وتراجع hCG. التأثيرات الضائرة الرئيسية هي النزف الرحمي المهم واحتمال حدوث إجهاض غير تام، ولكن إعطاء الميزوبروستول فمويا أو داخل المهبل بعد جرعة فموية مفردة من الميفيبريستون ينهي الحمل بشكل فعال. الـ Mifepristone هو حاليا قيد التجربة لتحري فائدة استعماله كمانع حمل فموي ومانع حمل إسعافي.

٧. موانع الحمل

الأدويـة التي تنقـص من الإخصاب تعمل وفق آليات مختلفـة: كمنع الإباضة، وإضعاف تكويـن أو بلـوغ الأعـراس، أو التأثير على الحمـل. وفي الوقت الحالي، يعـد التأثير على الإباضة التداخل الفارماكولوجي الأكثر شيوعاً للوقاية من الحمل (الشكل 25-7).



الشـكـل 7.25
مقارنة اســتعمال موانع الحمل بين النساء في USA بأعمار 15-44 عاماً.

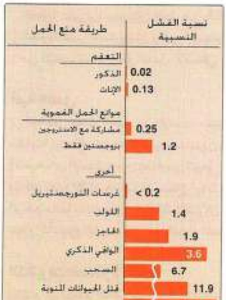
A. الأصناف الرئيسية لموانع الحمل

1. **الحبوب المشتركة:** المنتجات الحاوية على الإستروجين والبروجسترون هي النمط الأكثر شـيوعاً لحبوب منع الحمل الفموية. تحتوي الحبوب المشـتركة وحيدة الطور علـى جرعة ثابتة من الإسـتروجين والبروجيسـتين تعطى على مـدى 21 يوماً. أما مانعات الحمـل الفموية ثلاثية الطور فتحاول محاكاة الدورة الطبيعية عند الأنثى وتحتـوي جرعـة ثابتـة من الإسـتروجين مع جرعـات متزايدة من البروجيسـتين وتعطى على ثلاث فترات كل منها سـبعة أيام. وفي كلا النوعين من مانعات الحمل الفموية المشـتركة تؤخذ الحبوب لمدة 21 يوماً يليها تناول لدواء غفل، حيث يحدث نزف بسـبب السـحب في الفترة الخالية من الهرمونات. [لاحظ أن الإستروجينات الأكثر اسـتخداماً الموجودة في حبوب منع الحمل المشـتركة هي الإيثنيل إستراديول والميسترانول. أما البروجيستينات الأكثر استخداماً فهي نورثيندرون، نورثيندرون أسيتات، نورجيسـتريل، ليفونورجيسـتريل، ديزوجيسـتريل، نورجيسـتيمات، دروسـبايرينون.] إن هذه المسـتحضرات ذات فعالية عالية في منع الحمل (الشكل 25-8). إن اسـتعمال مانـع حمـل ذو دورة مديدة (84 حبة فعالـة تتبع بدواء غفل لسـبعة أيـام) يقلل مـن حدوث نزف السـحب. كما يوجد مسـتحضر مانع للحمل مستمر (تؤخذ الحبات الفعالة لـ 365 يوماً في السنة).

2. **اللصاقـات عـبر الجلد:** وهـي بديل لمانعـات الحمـل الفموية المشـتركة، وتحتوي اللصاقـات على إيثينيل إسـتراديول ونوريلجيسـترومين. توضـع لصاقة واحدة كل أسبوع ولمدة ثلاثة أسابيع على البطن أو أعلى الجذع أو على الإليتين. أما الأسبوع الرابع فلا توضع فيه أي لصاقة، فيحدث نزف السـحب. إن اللصاقات عبر الجلد لها فعالية مماثلة لفعالية مانعات الحمل الفموية، إلا أنها أقل فعالية عند النسـاء اللواتـي يزيـد وزنهن عـن 90 كغ. أما مضادات الاسـتطباب والتأثـيرات الضائرة للصاقات فهي مماثلة للمانعات الفموية. أشـارت الدراسـات الأخيرة أن التعرض الإجمالي للإستروجين باستعمال اللصاقة على الجلد أكبر بـ 60% من ذلك المشاهد مع مانعات الحمل الفموية الإستروجينية ذات الجرعة 35 مكغ. إن التعرض الزائد للإستروجين قد يزيد اختطار الحوادث الضائرة كالانصمام الخثري.

3. **الحلقة المهبلية:** وهي خيار إضافي، وتحوي على إيثينيل إستراديول وإيتونوجيستريل. توضع الحلقة في المهبل وتترك في مكانها لمدة ثلاثة أسابيع، وتتم إزالتها في الأسبوع الرابع فيحدث نزف السـحب. هـذه الحلقة لها فعالية وموانع استعمال وتأثيرات ضائرة مشابهة لمانعات الحمل الفموية، ولكن يحذر من سقوطها من مكانها.

4. **حبوب البروجيسـتين فقط:** هي منتجات حاوية على البروجيستين فقط (عادة النورثيندرون أو النورجيسـتريل، وتدعى الحبة الصغـيرة mini-pill)، وتؤخذ يومياً وفق برنامج مستمر، وذلك بجرعة منخفضة . إلا أن هذه المستحضرات أقل فعالية من الحبوب المشـتركة (الشـكل 25-8)، وقد تسبب عدم انتظام في الدورة الطمثية أكثر مما تسـببه المستحضرات المشـتركة. إن حبوب البروجسـتيرون ذات تَقَبُّل



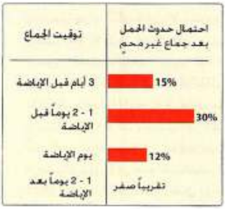
الشكل 7.25
مقارنة نسـبة الفشل بين الطرق المختلفة لمنع الحمل. يشير العمود الطويل إلى نسبة الفشل الأعلى-أي حدوث حمول أكثر.

محدود بسبب القلق حول احتمال حدوث الحمل أو عدم انتظام الحيض. إن حبوب البروجيستين قد تعطى للمرضعات (خلافا للإستروجين فإن البروجيستينات ليس لها تأثير على إنتاج الحليب)، أو اللواتي لا يتحملن الإستروجين، أو اللواتي يدخّنَّ ولديهن موانع أخرى لاستعمال المركبات الحاوية على الإستروجين.

5. **زرعات البروجيستين:** بإمكان زرعة تحت الجلد، في الطرف العلوي، الحاوية على إيتونوجيستريل أن تمنع الحمل لمدة طويلة—ثلاث سنوات تقريباً. وتماثل هذه الطريقة في معوليتها التعقيم، إلا أن تأثيرها يزول كاملاً بعد استئصالها جراحياً، ولا تعتمد هذه الطريقة على تعاون المريضة، وهذا يشرح بشكل جزئي نسبة الفشل المنخفضة لها. التأثيرات الجانبية الرئيسية هي النزف الطمثي غير المنتظم والصداع.

6. **أجهزة البروجيستين داخل الرحم:** الأجهزة داخل الرحم التي تحرر الليفونورجيستريل تقدم وسيلة فعالة جداً لمنع الحمل على المدى البعيد (خمس سنوات)، وهي مناسبة لمنع الحمل عند النساء اللواتي لديهن طفل واحد على الأقل وليس لديهن قصة داء حوضي التهابي أو حمل هاجر.

7. **منع الحمل بعد الجماع:** إن الاحتمال الإجمالي للحمل بعد لقاء جنسي بدون وجود منع حمل مبين في الشكل 25-9. إن منع الحمل بعد الجماع أو ما يسمى بالإسعافي ينقص احتمال الحمل بين 0.2-3%. وتستعمل جرعات عالية من البروجيستين (مثلا 0.75 ملغ من ليفونورجيسترول) أو جرعات عالية من الإستروجين (100 مكغ من إيثنيل إستراديول) + البروجيستين (0.5 ملغ من ليفونورجيسترول) حيث تعطى خلال 72 ساعة من الجماع غير المحمي (حبة بعد صباح الجماع)، يليها جرعتان بعد 12 ساعة. ولأجل الحصول على الفعالية القصوى يجب أن يطبق منع الحمل الإسعافي بأسرع ما يمكن بعد الجماع غير المحمي. إن أنظمة منع الحمل الإسعافي الحاوية على بروجيستين فقط هي بشكل عام أفضل تحملاً من الأنظمة المشتركة الحاوية على الإستروجين والبروجيستين معاً. ويمكن أيضاً استعمال جرعة مفردة من الميفيبريستون لمنع الحمل الإسعافي.



الشكل 9.25
خطر حدوث الحمل بعد جماع غير محمٍ عند زوجين شابين في العقد الثالث من العمر.

B. آلية الفعل

إن آلية فعل موانع الحمل هذه ليست مفهومة بشكل كامل. من المحمل تؤدي إعطاء مشاركة بين الإستروجين والبروجستيرون على مدى ثلاثة أسابيع إلى تثبيط الإباضة. [لاحظ أن الإستروجين يمارس تثبيط راجع لإطلاق و FSH من الغدة النخامية، وبذلك يمنع الإباضة. البروجيستين أيضاً ينبه يثبط LH ويسبب تسمك مخاطية عنق الرحم مانعا بذلك من دخول النطاف. إن سحب البروجستين ينبه النزف الطمثي خلال الأسبوع الذي يعطى فيه الدواء الغفل.]

C. التأثيرات الضائرة

يعتقد أن معظم التأثيرات الضائرة تنجم عن مركب الإستروجين، ولكن التأثيرات القلبية الوعائية تعكس تأثير كل من الإستروجين والبروجيستين. إن وقوع التأثيرات الجانبية بموانع الحمل الفموية منخفض نسبي ويتم تحديده بالمركبات نوعية وبالمشاركات النوعية المستعملة.

1. **التأثيرات الضائرة الرئيسية:** امتلاء الثدي، اكتئاب، احتباس السوائل، صداع، غثيان، وقيء.

2. **قلبية وعائية:** التأثيرات القلبية الوعائية لموانع الحمل الفموية هي الأكثر خطورة وتشمل الانصمام الخثري، والتهاب الوريدي الخثري وارتفاع الضغط وازدياد حدوث احتشاء عضلة القلب والخثار الدماغي والإكليلي. إن هذه التأثيرات الضائرة أكثر شيوعاً بين النساء المدخنات فوق 35 عاماً، إلا أنها قد تصيب النساء بأي عمر.

3. **تأثيرات مولدة للتسرطن:** تبين أن موانع الحمل الفموية تنقص حدوث سرطان البطانة الرحمية وسرطان المبيض، وهناك جدل حول قدرتها على تحريض تنشؤات أخرى. ومن النادر أن تنشأ أورام كبدية سليمة التي قد تتمزق وتنزف.

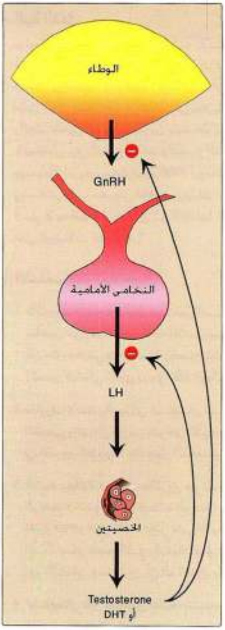
4. **تأثيرات استقلابية:** يترافق شذوذ اختبار تحمل الغلوكوز (شبيه بالتغيرات المشاهدة أثناء الحمل) مع مانعات الحمل الفموية. ومن الشائع حدوث كسب الوزن عند النساء اللواتي يتناولن مشتقات النورتستوستيرون.

5. **الشحميات المصلية:** تسبب الحبوب المشتركة تغيراً في البروتينات الشحمية المصلية: حيث يسبب الإستروجين ارتفاعاً في HDL وانخفاضاً في LDL (أمر مرغوب فيه)، بينما يؤثر البروجيستين بشكل معاكس. [لاحظ يسبب النورجيستريل، وهو بروجيستين فعال، الازدياد الأكبر في نسبة LDL:HDL، ولذلك فإن المستحضرات التي يغلب عليها الإستروجين هي الأفضل عند وجود ارتفاع في كولستيرول المصل.]

6. **موانع الاستعمال:** يمنع استعمال موانع الحمل الفموية في حال وجود: مرض دماغي وعائي، مرض خثاري صمي، تنشؤات معتمدة على الإستروجين، مرض كبدي، وحمل. موانع الحمل الفموية المشتركة يجب أن لا تستخدم عند النساء فوق سن 35 اللواتي يدخن كثيراً.

VI. الأندروجينات Androgens

الأندروجينات هي مجموعة من الستيرويدات تمتلك تأثيرات ابتنائية و/أو تذكيرية (مولودة للذكورة) عند كل من الذكور والإناث. التستوستيرون هو الأندروجين الأكثر أهمية عند الإنسان، ويتم تركيبه في خلايا لايديغ في الخصيتين وبكميات أقل في خلايا المبيض عند الإناث وفي الكظر عند كلا الجنسين. تفرز أحياناً أندروجينات أخرى من الخصيتين تشمل 5 ألفا-ديهيدروتستوستيرون (DHT) وأندروستينيديون وديهيدروايبيندروستيرون (DHEA) بكميات قليلة. يتم ضبط إفراز التستوستيرون من خلايا لايديغ عند الذكور البالغين بواسطة GnRH الوطائي الذي ينبه النخامى الأمامية لإفراز FSH و LH. [لاحظ أن LH ينبه تركيب الستيرويدات في خلايا لايديغ، بينما يعد FSH ضرورياً لتكون النطاف.] يثبط التستوستيرون (أو مستقلبه الفعال DHT) إنتاج هذه الهرمونات الاغتذائية النوعية بشكل راجع، وبذلك فهو ينظم إنتاج التستوستيرون (الشكل 25-10). الأندروجينات ضرورية في: 1) النضج الطبيعي عند الذكور، 2) إنتاج النطاف، 3) ازدياد تركيب البروتينات العضلية والهيموغلوبين و 4) نقص الارتشاف العظمي. تهدف التعديلات التركيبية في بنية الأندروجين إلى تعديل ذوبانه وحساسيته للتدرك الإنزيمي (وبالتالي إطالة عمره النصفي) وللحصول على تأثيرات ابتنائية وأندروجينية مختلفة.



الشكل 10.25
تنظيم إفراز التستوستيرون.
DHT = 5 ألفا-ديهيدروتستوستيرون.
LH = الهرمون الملوتن.
GnRH = الهرمون المطلق للحاثات الغدية التناسلية.

A. آلية الفعل

يرتبط الأندروجين، على نحو يشبه الإستروجينات والبروجيستينات، بمستقبل نووي نوعي في الخلية المستهدفة. وعلى الرغم من أن التستوستيرون نفسه هو اللجين الفعال في العضلات والكبد، فإنه يجب أن يستقلب في الأنسجة الأخرى إلى مشتقات مثل DHT. فمثلاً بعد انتشاره إلى خلايا البروستات والحويصلات المنوية والبربخ والجلد يتحول التستوستيرون بتوسط إنزيم 5 ألفا-ريدوكتاز إلى DHT الذي يرتبط بالمستقبل. وفي الدماغ والكبد والنسيج الشحمي يتحول التستوستيرون إلى إستراديول بوساطة إنزيم سايتوكروم P450 أروماتاز. يرتبط المعقد هرمون-مستقبل مع DNA وينبه تركيب حموض RNA وبروتينات نوعية. [لاحظ أن مضاهئات التستوستيرون التي لا يمكنها أن تتحول إلى DHT لها تأثير أقل على الجهاز التناسلي من تأثيرها على العضلات الهيكلية.]

B. الاستعمالات العلاجية

1. **تأثيرات أندروجينية:** تستعمل الستيرويدات الأندروجينية عند الذكور الذين يعانون من إفراز غير كاف للأندروجين. [قد يكون قصور الغدد التناسلية ناتجا عن خلل وظيفي في الخصية (قصور تناسلي أولي) أو عن قصور الوطاء أو النخامى (قصور تناسلي ثانوي)، وفي كلتا الحالتين تستطب المعالجة بالأندروجين.]

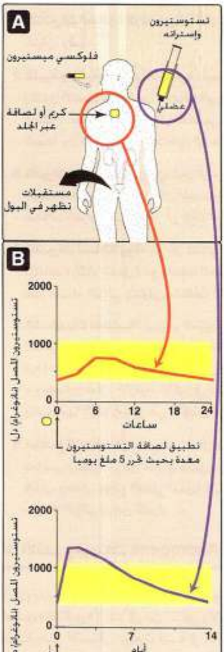
2. **تأثيرات ابتنائية:** يمكن استعمال الستيرويدات الابتنائية لمعالجة تخلخل العظم الشيخي والهزال المزمن المرافق للأيدز أو السرطان، كما قد يستعمل كعلاج إضافي في الحروق الشديدة ولتعجيل الشفاء من الجراحة أو الأمراض المضعِفة المزمنة.

3. **انتباذ بطانة الرحم:** دانازول هو أندروجين خفيف يستعمل لمعالجة انتباذ بطانة الرحم (النمو المنتبذ لبطانة الرحم) والداء الليفي الكيسي في الثدي. وهو يثبط تحرر FSH و LH ولكنه لا يؤثر على الأروماتاز. من التأثيرات الضائرة: كسب الوزن، العُدّ، صغر حجم الثدي، ازدياد عمق الصوت، وازدياد الرغبة الجنسية، وازدياد نمو الأشعار. ولقد تبين أن الدانازول يكبت أحياناً وظيفة الكظر.

4. **استعمال غير مصادق عليه:** تستعمل الأندروجينات الستيرويدية لزيادة كتلة الجسم الغث وقوة العضلات والتحمل عند الرياضيين وبناة الأجسام (انظر أدناه). وفي بعض المنشورات الشائعة، وُصف DHEA (وهو طليعة للتستوستيرون والإستروجين) كهرمون مضادٍ للشيخوخة وأنه "يعزز الأداء". ونتيجة لتوافره في مخازن الأطعمة الصحية فقد أُسيءَ استعمال هذا الدواء. لا توجد دليل حاسم على أنه يبطئ الشيخوخة، ولكنه يحسن الأداء بجرعاته العلاجية العادية.

C. الحرائك الدوائية

1. **Testosterone**: هو دواء غير فعال عن طريق الفم بسبب تعطله باستقلاب المرور الأولي. وكما هي حال الستيرويدات الجنسية الأخرى، يمتص التستوستيرون بسرعة ويستقلب في الكبد والأنسجة الأخرى إلى مركبات عاطلة نسبياً أو كلياً والتي تطرح في البول بشكل رئيسي. يعطى التستوستيرون وإستراته-C17 (كالتستوستيرون سايبيونات أو إينانثات) حقنا عضليا. [لاحظ أن إضافة الشحم المؤستر يجعل الهرمون أكثر ذوباناً في الشحم فيزيد مدة فعله.] تتوافر أيضاً لصاقات عبر الجلد وهلامات موضعية التطبيق وأقراص شدقية. يبين الشكل 25-11 المستويات المصلية


A
تستوستيرون وإستراته
فلوكسي ميستيرون
عضلي
كريم أو لصاقة عبر الجلد
مستقبلات تظهر في البول
B
تستوستيرون المصل (نانوغرام/ دل)
2000
1000
0
0
6
12
18
24
ساعات
تطبيق لصاقة التستوستيرون معدة بحيث تحرر 5 ملغ يوميا
تستوستيرون المصل (نانوغرام/ دل)
2000
1000
0
0
7
14
أيام
حقن 200 ملغ من التستوستيرون إينانثات

الشكل 11.25

A. إعطاء ومصير الأندروجينات.

B. تراكيز التستوستيرون المصلية بعد إعطاء الحقن أو اللصاقة عبر الجلد عند الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية. المساحة الصفراء تشير إلى الحدود الدنيا والعليا للمجال الطبيعي.

للتستوستيرون التي يتم الوصول إليها بالحقن أو بلصاقة عبر الجلد عند الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية. إن نسبة الفعالية الأندروجينية إلى الفعالية الابتنائية للتستوستيرون وأشكاله المؤسترة هي 1:1.

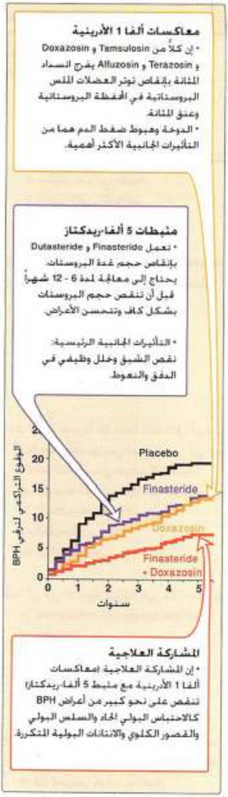
2. **مشتقات التستوستيرون:** تسمح إضافة الألكيل إلى الموضع 17α في التستوستيرون بإعطاء الهرمون عبر الفم. تملك العوامل الأخرى مثل Fluoxymesterone عمرا نصفيا أطول من الأندروجينات الطبيعية في الجسم. Fluoxymesterone فعال عندما يعطى فمويا ونسبة فعاليته الأندروجينية إلى الابتنائية هي النصف. أوكساندرولون هو مشتق تستوستيروني فعال فمويا ونسبة فعاليته الأندروجينية إلى الابتنائية هي 3 إلى 13 أمثال تلك التي يملكها التستوستيرون. تترافق الأندروجينات المؤلكلة في الموضع 17α مع تأثيرات كبدية ضائرة.

D. التأثيرات الضائرة

1. **عند الإناث:** قد تسبب الأندروجينات التذكير، مع العُدّ ونمو شعر الوجه، وزيادة عمق الصوت، الصلع الذكري، وتطور مفرط في العضلات. قد يحدث أيضاً عدم انتظام طمثي. يجب أن لا يستعمل التستوستيرون عند الحامل بسبب احتمال حدوث تأثيرات مذكرة عند الأجنة الإناث.
2. **عند الذكور:** يمكن أن تسبب الأندروجينات المفرطة القُساح (بقاء الانتعاظ Priapism) والعنانة ونقص تكون النطاف والتثدي. وقد تحدث تغيرات تجميلية كتلك التي تشاهد عند الإناث. وقد تنبه الأندروجينات أيضاً نمواً في البروستات.
3. **عند الأطفال:** قد تسبب الأندروجينات شذوذاً في النضج الجنسي واضطرابات في النمو ناتجة عن الانغلاق المبكر للصفيحات المشاشية.
4. **تأثيرات عامة:** تزيد الأندروجينات LDL وتنقص HDL في المصل، ولذلك فهي تزيد نسبة LDL:HDL فتزيد احتمال حدوث الداء الإكليلي الباكر. قد تسبب الأندروجينات أيضاً احتباساً للسوائل ووذمات.
5. **عند الرياضيين:** إن استعمال الستيرويدات الابتنائية (مثل DHEA أو Nandrolone) من قبل الرياضيين قد يسبب انغلاقاً باكراً للمشاش في العظم الطويل والذي يوقف النمو الطولي. وقد ينتج عن استعمال الجرعات العالية من قبل الشبان الرياضيين نقصاً في حجم الخصيتين وشذوذات كبدية وزيادة العدوانية واضطرابات مزاجية كبرى وتأثيرات ضائرة أخرى ذكرت أعلاه.

E. مضادات الأندروجينات Antiandrogens

تعاكس مضادات الأندروجينات فعل الهرمون الذكري من خلال تداخلها في تركيب الأندروجينات أو بحصار مستقبلاتها. فمثلا، الجرعات العالية من الكيتوكونازول (المضاد للفطور) تثبط العديد من إنزيمات السايتوكروم P450 المشاركة في تركيب الستيرويدات. Finasteride و Dutasteride هي أدوية تستعمل في معالجة ضخامة البروستات الحميدة، وتثبط 5 ألفا-ريدكتاز (الشكل 25-12)، مما يؤدي إلى تناقص تشكل DHT في البروستات، وبالتالي تناقص حجم البروستات. تعمل مضادات الأندروجينات مثل الفلوتامايد كمثبطات تنافسية للأندروجينات في الخلية المستهدفة. يستعمل الفلوتامايد لمعالجة سرطانة البروستات عند الذكور. وهناك اثنان من مضادات الأندروجين القوية: Biclutamide و Nilutamide والتي تعطى فموياً لمعالجة سرطانة البروستاتة الانتقالية.



معاكسات ألفا 1 الأدرينية

- إن كلاً من Tamsulosin و Doxazosin و Terazosin و Alfuzosin يفرج انسداد المثانة بإنقاص توتر العضلات الملس البروستاتية في المحفظة البروستاتية وعنق المثانة.
- الدوخة وهبوط ضغط الدم هما من التأثيرات الجانبية الأكثر أهمية.

مثبطات 5 ألفا-ريدكتاز

- تعمل Finasteride و Dutasteride بإنقاص حجم غدة البروستات. يحتاج إلى معالجة لمدة 6 - 12 شهراً قبل أن تنقص حجم البروستات بشكل كاف وتتحسن الأعراض.
- التأثيرات الجانبية الرئيسية: نقص الشبق وخلل وظيفي في الدفق والنعوظ.

المشاركة العلاجية

- إن المشاركة العلاجية (معاكسات ألفا 1 الأدرينية مع مثبط 5 ألفا-ريدكتاز) تنقص على نحو كبير من أعراض BPH كالاحتباس البولي الحاد والسلس البولي والقصور الكلوي والانتانات البولية المتكررة.

الشكل 12.25

معالجة فرط تنسج البروستاتة السليمة (BPH).

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.25. يجب أن يحذِّر الرياضيون الشباب الذين يسيئون استعمال الأندروجين أن يحذروا حول التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية. ولكن، أي مما يلي لا يعد مشكلة؟

A. زيادة الكتلة العضلية.
B. حدوث فقر دم نتيجة فشل نقي العظم.
C. سلوك عدواني مفرط.
D. نقص تكون النطاف.
E. قزامة.

الجوب = B. الستيرويدات الابتنائية تنبه نقي العظم فقد استعملت في معالجة فقر الدم ولكن الأرثيروبيوتين حل محلها. جميع الخيارات الأخرى محتملة نتيجة إساءة استعمال الأندروجين.

2.25. امرأة، 70 عاماً، عولجت بـ Raloxifene من أجل تخلخل العظم. قد تتعرض هذه المرأة لازدياد اختطار أي مما يلي:

A. سرطان الثدي.
B. سرطان الرحم.
C. خثار وريدي.
D. التهاب مهبل ضموري.
E. فرط كوليستيرول الدم.

الجواب = C. خلافاً للإستروجين، فإن التاموكسيفين والرالوكسيفين لا تزيد من وقوع سرطان الثدي والرحم. الرالوكسيفين يخفض الكولستيرول. أما وقوع التهاب المهبل الضموري فهو معادل لما يحدث مع العلاج الغفل.

3.25. امرأة عمرها 23 عاماً فشلت في أن تصبح حاملاً بعد سنتين من زواجها بلقاء جنسي غير محمي. أي مما يلي يعد فعالاً في معالجة العقم الناجم عن دورات لاإباضية؟

A. مشاركة الإستروجين مع البروجيستين.
B. الإستروجين لوحده.
C. الكلوميفين.
D. الرالوكسيفين.

الجواب = C. الكلوميفين هو SERM يزيد إفراز GnRH وموجهات الغدد التناسلية من خلال التثبيط الراجع السلبي الناجم عن الإستروجين. لتلك المعالجات الأخرى تأثيراً معاكساً.

4.25. أي من الأدوية التالية غير ملائم في معالجة تخلخل العظم؟

A. Dehydroepiandrosterone (DHEA).
B. Estradiol.
C. Tamoxifene.
D. Norethindrone.
E. Mestranol.

الجواب = D. النورثيندرون هو بروجيستين وليس له تأثير على الارتشاف العظمي. بينما يمكن للإستراديول والتاموكسيفين والميسترانول (إستروجينات تركيبية) أن تنقص ارتشاف العظم كما يفعل DHEA (أندروجين تركيبي الذي يتحول إلى تستوستيرون في الجسم.

5.25. إن المعالجة الإستروجينية المعيضة عند النساء:

A. تستعيد الفقدان العظمي المرافق لتخلخل العظم.
B. قد تحرض هبات ساخنة.
C. قد تسبب التهاب مهبل ضمورياً.
D. تكون أكثر فعالية إذا بُدء بها عند ظهور العلامات الأولى للضهي.
E. تتطلب جرعات من الإستروجين أعلى من تلك الموجودة في المعالجة بموانع الحمل الفموية.

الجواب = D. ينقص الإستروجين فقدان العظم المرتبط بالشيخوخة ولكنه لا يستعيد الفقدان العظمي. كما ينقص الأعراض الوعائية الحركية مثل الهبات الساخنة وأعراض الضهي مثل التهاب المهبل الضموري. إن جرعات الإستروجين في موانع الحمل الهرمونية هي أعلى من جرعات الإستروجين المستعملة في المعالجة الإستروجينية المعيضة.

26

الهرمونات الستيرويدية القشرية الكظرية

Adrenocorticosteroid Hormones

I. نظرة عامة

تتألف غدة الكظر من القشر واللب. يفرز اللب الإيبينفرين، أما القشر -وهو موضوع هذا الفصل- فيصطنع ويفرز صنفين رئيسين من الهرمونات الستيرويدية—الستيرويدات القشرية الكظرية (السكرية والمعدنية، الشكل 26-1)، والأندروجينات الكظرية. يُقسم قشر الكظر إلى ثلاث مناطق تصطنع ضروباً مختلفة من الستيرويدات انطلاقاً من الكوليستيرول ومن ثم يفرزها (الشكل 26-2). تنتج المنطقة الخارجية الكبيبية الستيرويدات القشرية المعدنية (مثل الألدوستيرون) التي تكون مسؤولة عن تنظيم استقلاب الملح والماء. يتم تنظيم إنتاج الألدوستيرون بشكل رئيسي من قبل جهاز الرينين أنجيوتنسين (ص 216). تصطنع المنطقة المحزمة المتوسطة الستيرويدات السكرية (مثل الكورتيزون) المسؤولة عن الاستقلاب الطبيعي ومقاومة الكرب. تفرز المنطقة الشبكية الداخلية الأندروجينات الكظرية (مثل DHEA ديهيدرو إيبي أندروستيرون). يتم ضبط إفراز المنطقتين الداخليتين، و -إلى درجة ما- المنطقة الخارجية، من قبل الموجهة القشرية (ACTH) الذي يتحرر استجابة للهرمون المطلق للموجهة القشرية الوطائية (CRH). تعمل الكورتيكويدات السكرية كمثبطات راجعة لإفراز الموجهة القشرية و CRH. تستعمل هرمونات قشر الكظر في المعالجة المعيضة، وفي معالجة وتدبير الربو والأدواء الالتهابية مثل التهاب المفاصل الرثياني، وفي معالجة التفاعلات الأرجية الشديدة، ومعالجة بعض السرطانات.

- **الستيرويدات القشرية الكظرية**
  - **الستيرويدات القشرية**
    - Beclomethasone
    - Betamethasone
    - Cortisone
    - Desoxycorticosterone
    - Dexamethasone
    - Fludrocortisone
    - Hydrocortisone
    - Methylprednisolone
    - Prednisolone
    - Prednisone
    - Triamcinolone
  - **مثبطات التركيب الحيوي أو وظيفة الستيرويدات القشرية الكظرية**
    - Aminoglutethimide
    - Eplerenone
    - Ketoconazole
    - Metyrapone
    - Mifepristone
    - Spironolactone
    - Trilostane

الشكل 1.26
ملخص للستيرويدات القشرية الكظرية.

II. الستيرويدات القشرية الكظرية

ترتبط الستيرويدات القشرية الكظرية بمستقبلات هيولية نوعية داخل خلوية في الأنسجة المستهدفة. [المستقبل الستيرويدي القشري السكري يتوزع بشكل واسع في أنحاء الجسم، بينما ينحصر توزع المستقبل الستيرويدي القشري المعدني في الأعضاء الإطراحية مثل الكلية والقولون والغدد اللعابية والعرقية.] بعد الديمرة Dimerizing ينتقل معقد هرمون-مستقبل إلى النواة حيث يرتبط بعناصر المعزز المورثي فيعمل كعامل تناسخ فيعطل أو يفعل المورثات حسب النسيج (الشكل 26-3). تحتاج هذه الآلية إلى وقت لإحداث تأثير، ولكن تأثيرات الستيروية القشرية السكرية الأخرى (كتداخلها مع الكاتيكولامينات لتتوسط ارتخاء العضلات القصبية أو تحلل الشحم) هي تأثيرات آنية. تشرح هذه الفقرة بعض الأفعال الطبيعية وبعض آليات التاثير للستيرويدات الكظرية.

A. القشرانيات السكرية Glucocorticoids

الكورتيزول هو القشراني السكري الرئيسي عند الإنسان، ويتم إنتاجه في الحالة الطبيعية أثناء النهار مع ذروة في الصباح الباكر يتبعها تراجع ومن ثم ذروة ثانوية أصغر في فترة العصر. يتأثر إفرازه بعوامل مثل الكرب ومستويات الستيرويد الدوراني. أما تأثيراته فهي عديدة ومتنوعة. وبشكل عام فإن جميع القشرانيات السكرية:

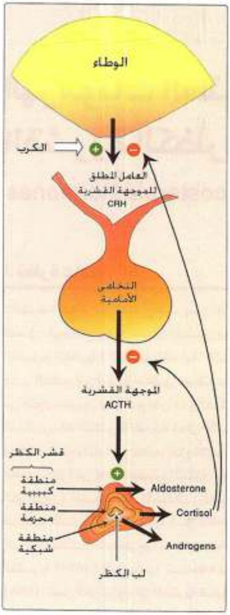
1. **تعزز الاستقلاب الوسيط الطبيعي:** تدعم الستيرويدات القشرية السكرية استحداث السكر من خلال زيادة قبط الحمض الأميني من الكبد والكلية وزيادة فعالية إنزيمات استحداث السكر. كما أنها تنبه تقويض البروتين (ما عدا في الكبد) وتحلل الدسم، فتقدم بذلك كتل البناء والطاقة التي يحتاج إليها لتركيب الغلوكوز. [لاحظ أنه قد ينجم عن القصور القشري الكظري هبوط سكر الدم (مثلاً خلال فترات الكرب أو الصيام)]. يحدث انحلال الدسم كنتيجة لمؤازرة الستيرويد القشري السكري لهرمون النمو في تأثيره على الخلايا الشحمية مسبباً ازدياد فعالية الهرمون الحساس لليباز.

2. **تزيد المقاومة للكرب:** تقوم الستيرويدات القشرية السكرية برفع مستويات غلوكوز البلازما فتزود الجسم بالطاقة المطلوبة لمقاومة الكرب الناجم عن الرضح (الرض)، الخوف، العدوى، النزف أو الأمراض المضعفة. يمكن أن تسبب الستيرويدات القشرية السكرية ارتفاعاً معتدلاً في ضغط الدم من خلال تعزيز الفعل المقبض الوعائي للتنبيهات الأدرينرجية على الأوعية الصغيرة. [لاحظ أن المصابين بقصور كظري قد يستجيبوا للكرب الشديد بحدوث هبوط ضغط الدم.]

3. **تعدل مستويات الخلايا الدموية البلازمية:** تسبب الستيرويدات القشرية السكرية نقصان الأيوزينات والأسسات والوحيدات واللمفاويات من خلال عود توزع هذه الخلايا من الدوران إلى النسيج اللمفاوي. وعلى العكس من ذلك، فهي تزيد المستويات الدموية للهيموغلوبين والكريات الحمراء والصفيحات والكريات البيض عديدة النوى. [لاحظ إن نقص مستويات اللمفاويات والبالعات الدورانية يعرض الجسم لنقص مقاومة الأخماج، ولكن هذه الخاصة تعد هامة في معالجة الابيضاض (راجع صفحة 473).]

4. **تمتلك فعلاً مضاداً للالتهاب:** إن الخاصة العلاجية الأكثر أهمية للستيرويدات القشرية السكرية هي قدرتها المثيرة على إنقاص الاستجابة الالتهابية وكبت المناعة. الآلية الدقيقة معقدة وغير مفهومة تماماً. إلا أنه من المعروف أن إنقاص وتثبيط الخلايا اللمفاوية والخلايا البالعة يلعب دوراً في ذلك، كما يلعب التثبيط غير المباشر للفسفوليباز A2 (بسبب ارتفاع Lipocortin الذي تتوسطه الستيروئيدات) والذي يحصر إطلاق حمض الأراكيدونيك (الذي يعد طليعة البروستاغلاندينات واللوكوترينات) من الفسفوليبيدات المرتبطة بالغشاء، فينقص تركيب السيكلوأوكسيجيناز II في الخلايا الالتهابية، وينقص توافر البروستاغلانديات. كما أن التأثير على نزع تحبب الخلية البدينة يؤدي إلى نقص الهيستامين ونقص النفوذية الشعرية.

5. **تؤثر على المكونات الأخرى للجهاز الصماوي:** إن التثبيط الراجع لإنتاج الموجهة القشرية والناجم عن ارتفاع الستيرويدات القشرية السكرية يسبب تثبيطاً إضافياً لتركيب الستيرويد القشري السكري بالإضافة لتثبيط إنتاج الهرمون المنبه للدرق، ولكنه يزيد إنتاج هرمون النمو.



الشكل 2.26
تنظيم إفراز الستيرويدات القشرية.

6. **يمكنها أن تؤثر في الأجهزة الأخرى:** إن وجود مستويات كافية من الكورتيزول ضروري من أجل الارتشاح الكبيبي الطبيعي، ولكن معظم التأثيرات الأخرى للستيرويدات القشرية تترافق بتأثيرات ضائرة لهذه الهرمونات. تنبه الجرعات العالية من الستيرويدات القشرية السكرية إنتاج الحمض المعدي والببسين وقد تفاقم القرحات. كما أن تأثيرها على الجملة العصبية المركزية يطال الحالة العقلية. يمكن أن تسبب المعالجة الزمنية بالستيرويد القشري السكري فقداناً عظمياً شديداً. أما الاعتلال العضلي فيجعل المريض يشكو من الضعف.

B. القشرانيات المعدنية Mineralocortccoids

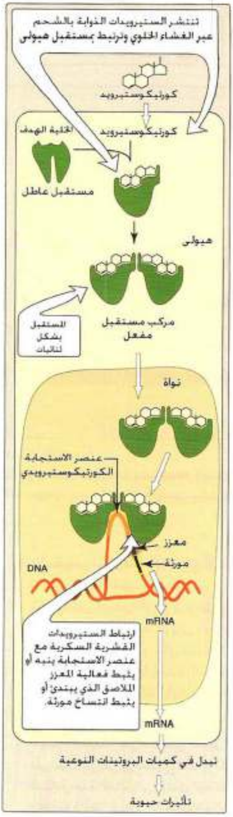
تساعد القشرانيات المعدنية على التحكم بحجم ماء الجسم وتركيز الكهارل، وخصوصاً الصوديوم والبوتاسيوم. يؤثر الألدوستيرون على الأنابيب الكلوية والأقنية الجامعة مسبباً عود امتصاص الصوديوم والبيكربونات والماء. وعلى نحو معاكس، ينقص الألدوستيرون عود امتصاص البوتاسيوم الذي يتم فقدانه مع شوارد الهيدروجين في البول. يحدث أيضاً تعزيز لعود امتصاص الصوديوم بفعل الألدوستيرون في المخاطية الهضمية والغدد اللعابية والعرقية. [لاحظ: أن ارتفاع مستويات الألدوستيرون قد يسبب القلاء ونقص بوتاسيوم الدم، فيما يسبب احتباساً للصوديوم والماء الذي يؤدي لازدياد حجم الدم وضغط الدم. يعالج فرط الألدوستيرونية بالسبيرونولاكتون.] تحتوي الخلايا التي التي يستهدفها الألدوستيرون على مستقبلات قشرانية معدنية تتداخل مع الهرمونات بأسلوب مشابه لمستقبل القشرانيات السكرية (انظر أدناه).

C. الاستعمالات العلاجية للكورتيكوستيرويدات الكظرية

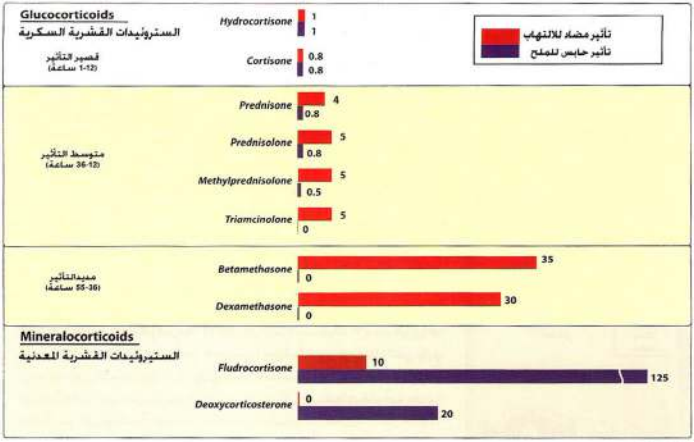
طورت العديد من المشتقات نصف الصنعية للقشرانيات السكرية حيث تختلف في فاعليتها المضادة للالتهاب، ودرجة حبسها للصوديوم، ومدة فعلها، وهي ملخصة في الجدول 26-4.

1. **المعالجة المعيضة في القصور القشري الكظري الأولي (داء أديسون):** ينجم هذا المرض عن خلل وظيفي في قشر الكظر (ويشخص بنقص استجابة المريض لإعطاء الموجهة القشرية). الهيدروكورتيزون هو مثيل للكورتيزول الطبيعي ويعطى لتصحيح العوز، وعدم فعل ذلك يؤدي إلى الموت. تقسم جرعة الهيدروكورتيزون بحيث يعطى ثلثا الجرعة اليومية في الصباح وثلث بعد الظهر. [يرمي هذا النظام العلاجي إلى الحفاظ على مستويات هرمونية تقارب المستويات الطبيعية الناتجة عن النظم اليومي للكورتيزول حيث يسبب مستويات بلازمية أعظمية عند الساعة 8 صباحاً ثم تتناقص خلال اليوم وتبلغ أدنى مستوى حوالي الساعة الواحدة بعد منتصف الليل.] إن إعطاء الفلودروكورتيزون، وهو قشراني معدني صنعي يمتلك بعض الفعالية القشرية السكرية، قد يكون ضرورياً أيضاً لرفع الفعالية القشرية المعدنية إلى المستويات الطبيعية.

2. **المعالجة المعيضة لقصور قشر الكظر الثانوي أو الثالثي:** تنجم هذه الأعواز عن عيب إما في إنتاج CRH من الوطاء أو في إنتاج ACTH من النخامى. [لاحظ أنه في هذه الحالات يكون اصطناع القشرانيات المعدنية أقل تأثراً من القشرانيات السكرية]. يستجيب قشر الكظر لإعطاء ACTH بتركيب وإطلاق الستيرويدات القشرية الكظرية. يستعمل الهيدروكورتيزون أيضاً في هذه الأعواز أيضاً.


تنتشر الستيرويدات الذوابة بالشحم عبر الغشاء الخلوي وترتبط بمستقبل هيولي
كورتيكوستيرويد
كورتيكوستيرويد
الخلية الهدف
مستقبل عاطل
هيولى
مركب مستقبل مفعل
المستقبل بشكل لثاليات
نواة
عنصر الاستجابة الكورتيكوستيرويدي
معزز
مورثة
DNA
mRNA
ارتباط الستيرويدات القشرية السكرية مع عنصر الاستجابة ينبه أو يثبط فعالية المعزز الملاصق الذي يبتدئ أو يثبط انتساخ مورثة.
mRNA
تبدل في كميات البروتينات النوعية
تأثيرات حيوية

الشكل 3.26
التنظيم المورثي للستيروئيدات السكرية.



الشكل 4.26
التأثيرات الفارماكولوجية ومدة الفعل لبعض القشرانيات الستيروئيدية الشائعة الطبيعية والتركيبية. تحسب فعالية جميع القشرانيات الستيرويدية نسبة لفاعلية الهيدروكورتيزون التي تساوي 1.

3. **تشخيص متلازمة كوشينغ:** تنجم متلازمة كوشينغ من فرط إفراز الستيرويدات القشرية السكرية الناجمة عن إطلاق مفرط للموجهة القشرية من النخامى الأمامية أو من ورم كظري. يستعمل اختبار تثبيط الديكساميتازون لتشخيص السبب عند المريض المصاب بمتلازمة كوشينغ. يثبط هذا القشراني السكري الصنعي إطلاق الكورتيزول عند المصابين بمتلازمة كوشينغ المعتمدة على النخامى، ولكنه لا يثبط إطلاق القشرانيات السكرية من الأورام الكظرية. (إن المعالجة المزمنة بجرعات عالية من القشرانيات السكرية هي سبب متكرر لمتلازمة كوشينغ دوائية المنشأ.)

4. **المعالجة المعيضة لفرط تصنع الكظر الخلقي:** هو مجموعة من الأمراض الناجمة عن عيب إنزيمي في تصنيع واحد أو أكثر من الهرمونات الستيروئيدية الكظرية. قد تؤدي هذه الحالة إلى الشعرانية عند الإناث بسبب فرط إنتاج الأندروجينات الكظرية (انظر أدناه). إن معالجة هذه الحالة تتطلب تناول ستيروئيدات قشرية كافية لاستعادة المستويات الهرمونية الطبيعية عند المريض بتثبيط CRH و ACTH، وهذا ينقص الأندروجينات الكظرية. إن اختيار الهرمون المعيض يعتمد على نوع العيب الإنزيمي.

5. **تفريج الأعراض الالتهابية:** تنقص القشرانيات السكرية وبشكل مثير التظاهرات الالتهابية (الرثوية، والتهاب العظم والمفصل، والحالات الالتهابية الجلدية) والتي

تتضمن الاحمرار والتورم والحرارة والمضض وهي شائعة في مكان الالتهاب. إن تأثير القشرانيات السكرية على العملية الالتهابية هو نتيجة عدد من الأفعال، من بينها إعادة توزع الكريات البيضاء إلى قطاعات الجسم الأخرى فينقص تركيزها الدموي (كما تضعف وظيفتها). تتضمن التأثيرات الأخرى ازدياد تركيز العدلات وتناقص تركيز اللمفاويات (الخلايا التائية والبائية) والأسسات والإيوزينيات والوحيدات، وتثبيط قدرة الكريات البيض والبالعات في الاستجابة للانقسام الفتيلي وللمستضدات. يعتقد أن نقص إنتاج البروستاغلانيدنات واللوكوترينات له دور أساسي في الفعل المضاد للالتهاب. تؤثر القشرانيات السكرية أيضاً على الاستجابة الالتهابية من خلال قدرتها على إنقاص كمية الهيستامين المطلقة من الخلايا الأسسة والخلايا البدينة فتثبط تفعيل جملة الكينين. [لاحظ أن قدرة القشرانيات السكرية على تثبيط الاستجابة المناعية هي أيضاً نتيجة للأفعال الأخرى الموصوفة سابقاً.]

6. **معالجة الأرجيَة (التحسس)**: تعد القشرانيات السكرية نافعة في معالجة أعراض الربو القصبي والتهاب الأنف الأرجي والتفاعلات الأرجية الدوائية والمصلية وتلك الناتجة عن نقل الدم، ولكن هذه الأدوية غير شافية. [لاحظ أن Beclomethasone و beclomethasone وقشرانيات سكرية أخرى (الشكل 26-4) تطبق موضعياً في السبيل التنفسي عبر الإنشاق بوساطة مستوزَع مضبوط الجرعة Dose-metered dispenser، وهذا ينقص التأثيرات الجهازية ويسمح للمريض بإنقاص استعمال الستيرويدات الفموي أو حتى التخلص منه.

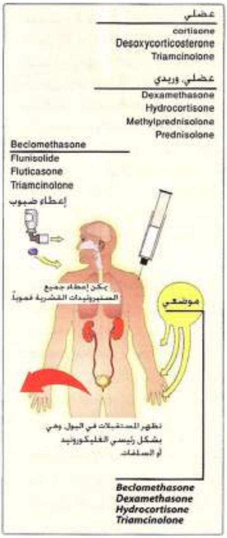
7. **تعجيل نضج الرئة**: تعد متلازمة الضائقة التنفسية مشكلة عند الرضع الخُدّج. ينظم الكورتيزول الجنيني نضج الرئة، ولذلك يعطى بيكلوميتازون حقناً عضلياً للأم قبل 48 ساعة من الولادة ويتبع بجرعة أخرى قبل 24 ساعة من الولادة.

D. الحرائك الدوائية

1. **الامتصاص والمصير**: تستعمل المستحضرات القشرية السكرية الصنعية ذات الميزات الحرائكية الفريدة في المعالجة الدوائية، حيث تعطى فموياً وتمتص بسهولة من السبيل الهضمي. يمكن إعطاء مركبات محددة وريدياً أو عضلياً أو في داخل المفصل (كما في حالة المفاصل الملتهبة) أو موضعياً أو على شكل ضبوب Aerosol للاستنشاق (الشكل 25-5). إن أكثر من 90% من تلك القشرانيات السكرية الممتصة ترتبط بالبروتينات البلازمية—النسبة العظمى مع الغلوبولين الرابط للستيرويد القشري، والبقية مع الألبومين. تستقلب الستيرويدات القشرية في الكبد بوساطة إنزيمات الأكسدة الميكروزومية، وترتبط المستقلبات بحمض الغلوكوروني أو السلفات، وتطرح النواتج عبر الكلية. [لاحظ: قد تزداد الأعمار النصفية للستيرويدات الكظرية بشكل كبير كبير عند المصابين باعتلال كبدي.] البريدنيزون Prednisone هو القشراني السكري الوحيد الذي لا يؤثر على الجنين عند الحامل، وهو طليعة دوائية لا تتحول إلى المركب الفعال (بريدينزولون Prednisolone) في كبد الجنين. إن أي بريدنيزولون متشكل في جسم الأم سيتحول من قبل الجنين إلى بريدنيزون.

2. **تقدير الجرعات Dosage**: هناك الكثير من العوامل التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند تحديد جرعات الستيرويدات القشرية الكظرية، منها الفعالية

القشرية السكرية مقابل الفعالية القشرية العدنية، مدة الفعل، نمط المستحضَر، وتوقيت إعطاء الستيرويد خلال اليوم. مثلاً، عندما يكون المريض بحاجة إلى جرعات كبيرة من الهرمون ولفترة مديدة (أكثر من أسبوعين)، فقد يحدث تثبيط للمحور الوطائي-النخامي-الكظري. للوقاية من هذا التأثير الضائر، فقد يكون من المفيد إعطاء الستيرويد القشري الكظري كل يومين، إذ يسمح هذه النظام للمحور الوطائي-النخامي-الكظري باستعادة وظيفته في الأيام التي لا يؤخذ فيها الهرمون.


عضلي
cortisone
Desoxycorticosterone
Triamcinolone
عضلي، وريدي
Dexamethasone
Hydrocortisone
Methylprednisolone
Prednisolone
Beclomethasone
Flunisolide
Fluticasone
Triamcinolone
إعطاء ضبوب
يمكن إعطاء جميع الستيرويدات القشرية فموياً
موضعي
تظهر المستقبلات في البول وهي بشكل رئيسي الغليكورونيد أو السلفات
Beclomethasone
Dexamethasone
Hydrocortisone
Triamcinolone

الشكل 5.26
طرق إعطاء وإطراح الستيرويدات القشرية.

E. التأثيرات الضائرة

يلخص الشكل 26-6 التأثيرات الجانبية الشائعة للمعالجة المديدة بالستيرويدات القشرية. إن تخلخل العظم هو التأثير الضائر الأكثر شيوعاً بسبب قدرة القشرانيات السكرية على تثبيط امتصاص الكالسيوم من الأمعاء، وتثبيط التشكل العظمي، وتثبيط تركيب الهرمون الجنسي. إن إعطاء الجرعة كل يومين لا يمنع حدوث تخلخل العظم. ينصح المرضى بتناول مستحضرات الكالسيوم والفيتامين D، وقد تنفع أيضاً الأدوية التي تعالج تخلخل العظم. [لاحظ أن ازدياد الشهية ليس من الضرورة أن يكون تأثيراً ضائراً. وفي الواقع هو أحد الأسباب التي يستعمل من أجلها البريدنيزون في المعالجة الكيميائية للسرطان.] إن المتلازمة الشبيهة بكوشينغ—عود توزع دهن الجسم والوجه المنتفخ وازدياد نمو أشعار الجسم والعد والأرق وازدياد الشهية—تلاحظ عند إعطاء جرعات مفرطة. يزداد حدوث الساد بالمعالجة طويلة الأمد. قد يحدث فرط سكر الدم ويؤدي للداء السكري. يجب على مرضى السكري أن يراقبوا غلوكوز الدم ويضبطوا أدويتهم تبعاً له. يمكن التغلب على نقص بوتاسيوم الدم الناتج عن المعالجة بالستيرويد القشري بإعطاء مستحضرات البوتاسيوم. إن الإعطاء المتزامن لأدوية تحرض أو تثبط إنزيمات الأوكسيداز الكبدية مختلطة الوظيفة قد يتطلب ضبط جرعة القشراني السكري.

F. السحب Withdrawal

قد يكون سحب هذه الأدوية خطيراً، لأنه إذا كان المريض يعاني من تثبيط المحور الوطائي-النخامي-الكظري فإن الإيقاف المفاجئ للستيرويدات القشرية يسبب متلازمة قصور كظري حاد وقد تكون مميتة. ومع وجود احتمال لحدوث اعتماد نفساني على الدواء وأن السحب قد يسبب تفاقم المرض فإن ذلك يعني أن الجرعة يجب أن تخفض بشكل تدريجي بما يناسب كل مريض، ربما بالتجربة والخطأ، ويجب مراقبة المريض بعناية.

G. مثبطات التركيب الحيوي للستيرويدات القشرية

تم إثبات فائدة عدة مواد كمثبطات لتركيب الستيرويدات الكظرية: Metyrapone و Aminoglutethimide و Ketoconazole و Trilostane و Spironolactone و Eplerenone. أما Mifepristone فيناهض القشرانيات السكرية على المستقبل.

1. **ميتيرابون Metyrapone**: يستعمل في اختبارات وظيفة الكظر ويمكن أن يستعمل في معالجة النساء الحوامل المصابات بمتلازمة كوشينغ. [يستعمل اختبار تثبيط الديكساميتازون بشكل شائع الآن من أجل التشخيص.] يؤثر الميتيرابون على تركيب الستيرويدات القشرية حيث يحصر الخطوة النهائية (الهدركسلة في

الموضع 11) في تركيب القشرانيات السكرية، مما يؤدي إلى ازدياد 11 - ديوكسي كورتيزول بالإضافة إلى الأندروجينات الكظرية والقشراني المعدني القوي 11 - ديوكسي كورتيكوستيرون. تشمل التأثيرات الضائرة للميتيرابون احتباس الماء والملح، الشعرانية، دوخة عابرة، واضطرابات هضمية.

2. **أمينوغلوتيثيمايد Aminoglutethimide**: يعمل هذا الدواء كمثبط لتحول الكوليستيرول إلى بريغنينولون. ونتيجة لذلك ينقص تركيب جميع الستيرويدات ذات الفعالية الهرمونية. يستخدم الدواء علاجاً في معالجة سرطان الثدي حيث ينقص أو يتخلص من إنتاج الأندروجين والإستروجين. [لاحظ: التاموكسيفين حل بشكل كبير محل الأمينوغلوتيثمايد في معالجة سرطان الثدي.] يستعمل الدواء في هذه الحالات مشركاً مع الديكساميتازون. إلا أن الأمينوغلوتيثمايد يزيد من تصفية الديكساميتازون. قد يفيد الأمينوغلوتيثمايد أيضاً في معالجة خباثات قشر الكظر لإنقاص إفراز الستيرويدات. تشير الدراسات الحديثة بأنه مثبط للأروماتاز.

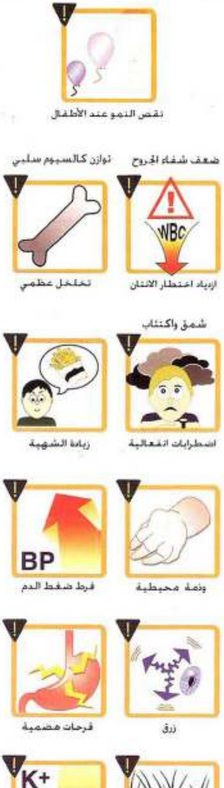
3. **كيتوكونازول Ketoconazole**: هو مضاد فطري يثبط بقوة تركيب الهرمونات الستيرويدية التناسلية والكظرية. يستعمل في معالجة المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ.

4. **ترايلوستين Trilostane**: يثبط إنزيم 3 بيتا-هيدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز وبذلك يؤثر على تركيب الألدوستيرون والكورتيزول والهرمونات التناسلية. تأثيراته الجانبية هضمية.

5. **ميفبريستون Mifepristone**: إن هذا الدواء بجرعاته العالية معاكس ستيرويدي قشري سكري فعال، بالإضافة لفعاليته المضادة للبروجستين. يشكل معقداً مع مستقبل الستيرويد القشري السكري، ولكن تفككه السريع عن المستقبل يؤدي إلى تبادل مواقع خاطئ في النواة. إن استعماله حالياً محصور في معالجة المصابين بمتلازمة ACTH المنتبذة غير القابلة للجراحة.

6. **سبيرونولاكتون Spironolactone**: ينافس هذا الدواء، الخافض لضغط الدم، على المستقبل الستيرويدي القشري المعدني فيثبط عود امتصاص الصوديوم في الكلية. كما يمكنه أن يعاكس تركيب الألدوستيرون والتستوستيرون، ويعد فعالاً ضد فرط الألدوستيرونية. ويفيد أيضاً في معالجة الشعرانية عند النساء، ربما بسبب تداخله مع مستقبل الأندروجين في جريبات الأشعار. تتضمن تأثيراتها الضائرة فرط بوتاسيوم الدم، تثدي، عدم انتظام الحيض، وأطفاح جلدية.

7. Eplerenone: يرتبط بشكل نوعي مع المستقبل القشراني المعدني، حيث يعمل كمعاكس للألدوستيرون، وهذه النوعية تمنع حدوث التثدي-التأثير الجانبي غير المرغوب المرافق لاستعمال السبيرونولاكتون. كما تمت الموافقة على استخدامه كخافض لضغط الدم.



نقص النمو عند الأطفال

ضعف شفاء الجروح

توازن كالسيوم سلبي

ازدياد اختطار الانتان

تخلخل عظمي

شمق واكتئاب

اضطرابات انفعالية

زيادة الشهية

وذمة محيطية

فرط ضغط الدم

زرق

قرحات هضمية

شعرانية

نقص بوتاسيوم الدم

الشكل 6.26
بعض التأثيرات الشائعة الملاحظة بالمعالجة المديدة بالستيرويدات القشرية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.26. إن قياسات طلائع الكورتيزول و DHEA سلفات في البلازما تؤكد تشخيص فرط تنسج الكظر الخلقي عند طفل. ويمكن أن تعالج هذه الحالة بشكل فعال بواسطة:

A. تثبيط تحرير الموجهة القشرية ACTH.

B. إعطاء معاكس للأندروجين.

C. إعطاء الميتيرابون لينقص تركيب الكورتيزول.

D. الاستئصال الجراحي للغدة الكظرية.

الجواب = A. فرط تنسج الكظر الخلقي هو الاضطراب الأكثر شيوعاً عند الرضع والأطفال. ولأن تركيب الكورتيزول ينقص فإن ذلك ينقص التثبيط الراجع لتشكل وإطلاق ACTH وينتج عنه تعزيز تشكل ACTH. يؤدي هذا بدوره لازدياد مستويات الأندروجينات الكظرية و/أو القشرانيات المعدنية. يعالج بإعطاء ستيرويد قشري سكري (مثل الهيدروكورتيزون عند الرضع، أو البريدنيزون) فيستعيد التثبيط الراجع. الخيارات الأخرى غير ملائمة.

2.26. تخلخل العظام هو التأثير الضائر الرئيسي للقشرانيات السكرية. وهو ناتج عن قدرتها على:

A. زيادة إطراح الكالسيوم.

B. تثبيط امتصاص الكالسيوم.

C. تنبيه المحور الوطائي-النخامي-الكظري.

D. إنقاص إنتاج البروستاغلانديات.

الجواب = B. يعزى تخلخل العظم المحرض بالستيرويد القشري السكري إلى تثبيط ارتشاف الكالسيوم بالإضافة لتثبيط تشكل العظم. إن زيادة المدخول من الكالسيوم مع الفيتامين D أو الكالسيتونين أو الأدوية الأخرى تكون فعالة في هذه الحالة وهي مستطبة. الستيرويدات القشرية الكظرية السكرية تثبط المحور الوطائي-النخامي-الكظري وليست تنبهه. لا يلعب نقص إنتاج البروستاغلاندينات دوراً في تشكل العظم.

3.26. طفل مصاب بالربو يعالج بشكل فعال بمستحضر إنشاقي من البيكلوميتازون دايبروبيونات. أي من التأثيرات الضائرة التالية ذو أهمية خاصة؟

A. هبوط سكر الدم.

B. الشعرانية.

C. تثبيط النمو.

D. متلازمة كوشينغ.

E. تشكل الساد.

الجواب = C. في هذه المعالجة قد ينقص هرمون النمو. ولذلك قد تؤدي المعالجة المزمنة بهذا الدواء إلى تثبيط النمو. لذلك يجب مراقبة النمو الطولي دورياً. من المحتمل أن يحدث فرط سكر الدم وليس هبوط سكر الدم. كما أنه من غير المحتمل حدوث الشعرانية أو متلازمة كوشينغ أو الساد بالجرعة الإنشاقية عند الأطفال.

الفصل VI

الأدوية المؤثرة في الأجهزة العضوية الأخرى

27

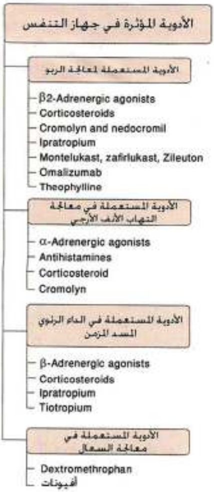
الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس

Drugs Affecting the Respiratory System

I. نظرة عامة

يعد كل من الربو والداء الرئوي المسد المزمن والتهاب الأنف الأرجي من الأمراض التنفسية الشائعة. قد يرافق كل من هذه الأمراض سعال مزعج قد يكون الشكوى الرئيسية الوحيدة للمريض. الربو مرض مزمن يتميز بفرط حساسية الطرق الهوائية، ويصيب حوالي عشرة ملايين مريض (4-5% من سكان الولايات المتحدة)، ويتسبب بدخول مليونين حالة إلى غرف الإسعاف سنوياً، و 500.000 حالة استشفاء، و 5000 حالة وفاة، أما الداء الرئوي المسد المزمن COPD، ويتضمن انتفاخ الرئة والتهاب القصبات المزمن، فيصيب حوالي ثلاثين مليون أمريكي ويعد السبب الرابع للوفاة القابلة للوقاية في الولايات المتحدة. التهاب الأنف الأرجي يتميز بوجود دماع وحكة في العين وسيلان أنفي وسعال جاف، وهو حالة شائعة جداً تصيب ما يقارب 20% من سكان أمريكا أي أكثر من 61 مليون أمريكي. السعال هو استجابة دفاعية تنفسية ضرورية تجاه المخرشات ويقال أنها السبب الأكثر شيوعاً لطلب الرعاية الطبية. السعال المزعج قد يشير إلى عدة أسباب، من بينها الزكام، التهاب الجيوب، و/أو مرض تنفسي مزمن مستبطن.

إن كلاً من هذه الأمراض التنفسية يمكن أن يسيطر عليه من خلال مقاربة مشتركة لتغيرات نمط الحياة والمعالجة الدوائية. يمكن إعطاء الأدوية المستعملة لمعالجة الأمراض التنفسية إلى المخاطية الأنفية موضعياً، أو إلى الرئة عن طريق الاستنشاق، أو عن طريق الفم، أو الحقن من اجل الامتصاص الجهازي. الطرق الموضعية كالإرذاذ الأنفي أو الإنشاق تفضل عن غيرها لأنها تصل إلى النسيج المستهدف مع تأثيرات جانبية جهازية أصغرية. إن الأدوية المفيدة سريرياً تؤثر على آليات مرضية محددة، مثلاً ترخي العضلات الملساء القصبية، أو تعدل الاستجابة الالتهابية. يلخص الشكل 27-1 الأدوية المستعملة في معالجة هذه الاضطرابات التنفسية الشائعة.


الأدوية المؤثرة في جهاز التنفس
الأدوية المستعملة لمعالجة الربو
β2-Adrenergic agonists
Corticosteroids
Cromolyn and nedocromil
Ipratropium
Montelukast, zafirlukast, Zileuton
Omalizumab
Theophylline
الأدوية المستعملة في معالجة التهاب الأنف الأرجي
α-Adrenergic agonists
Antihistamines
Corticosteroid
Cromolyn
الأدوية المستعملة في الداء الرئوي المسد المزمن
β-Adrenergic agonists
Corticosteroids
Ipratropium
Tiotropium
الأدوية المستعملة في معالجة السعال
Dextromethrophan
أفيونات

الشكل 1.27
ملخص للأدوية المؤثرة في الجهاز التنفسي.

II. أدوية الخط الأول المستعملة في معالجة الربو

الربـو هـو مرض التهابي في الطرق التنفسـية يتميز بنوبٍ مـن التقبض القصبي الحاد مسـبباً ضيقاً في التنفس وسـعالاً وضيقاً في الصدر ووزيزاً وتسـرعاً في التنفس. قد تبرأ هـذه الأعـراض الحادة عفويـاً بتمارين ارتخاء لادوائية، أو باسـتعمال أدويـة 'التفريج السـريع' مثل مقلدات β2 الأدرينية قصيرة التأثير (ص 72). وخلافاً لالتهاب القصبات والتليف الكيسـي وتوسـع القصبات، فإن الربو مرضاً غير مترق، أي أنه لا يؤدي بشـكل حتمـي إلى تعطـل الطرق الهوائية. الربو هو مرض مزمـن ذو آلية فيزيولوجية التهابية مسـتبطنة، وإذا لم يعالج فقد يتسـبب بحدوث إعادة تشـكل في الطرق التنفسـية مما يؤدي إلى زيادة شدته وحدوث سَورات وقد تحدث الوفاة. من غير الشائع حدوث الوفاة بسـبب الربو، ولكن قدراً هاماً من المراضة يتطلب كلفة عالية في الرعاية الطبية خارج المستشفى، إضافة إلى تكرر دخول المستشفى، وانخفاض نوعية الحياة.

A. دور الالتهاب في الربو

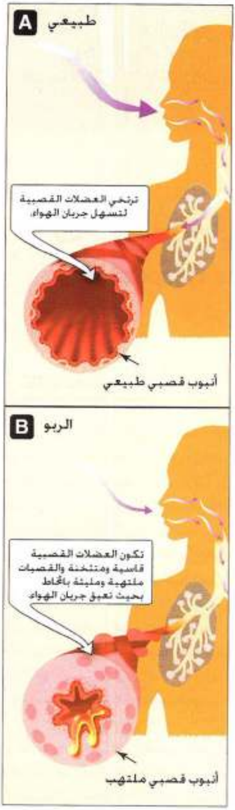
1. إنقاص الضغف
   - a. الوقاية من الأعراض المزعجة والمزمنة.
   - b. يتطلب استعمالاً قليل التواتر (≥ يومين أسبوعياً) لمقلدات β2 الإنشاقية قصيرة التأثير من أجل تخفيف سريع للأعراض.
   - c. المحافظة على وظيفة رئوية (قرب) "طبيعية".
   - d. المحافظـة على مسـتوى مـن نشـاط الطبيعي (بما فيـه التمرين والنشـاطات الفيزيائية والذهاب إلى العمل أو المدرسة).
   - e. تلبية توقعات المريض والأسرة وتحقيق رضاهما من معالجة الربو.
2. إنقاص الخطر
   - a. الوقايـة من السـورات المتكررة للربو وتقليل الحاجة لزيارة قسـم الإسـعاف أو الاستشفاء.
   - b. الوقايـة مـن فقـدان وظيفة الرئـة المترقي؛ وعنـد الصغار، الوقايـة من نقص النمو.
   - c. تقديم المعالجة الدوائية بدون تأثيرات ضائرة (أو مع تأثيرات أصغرية).

B. دور الالتهاب في الربو

إن انسداد الجريان الهوائي في الربو ينجم عن التقبض القصبي الناتج من العضلات الملسـاء القصبية، والتهاب الجدار القصبي، وازدياد المفرزات القصبية (الشـكل 27-2). قد تكون النوب الربوية مرتبطة بتعرض حديث لمؤرجات أو مخرشات مستنشَقة فيؤدي لفرط فعالية قصبية والتهاب مخاطية المجرى الهوائي. يمكن معالجة أعراض الربو بشـكل فعال بواسـطة العديد من الأدوية، ولكن لا يوجد دواء شاف لهذا الداء الرئوي المسد.

C. دور النمط الشكلي في الربو

بينـت الأبحاث الأخـيرة وجود رابط بين التعددية الشـكلية في مسـتقبل بيتا (نمط شـكلي) وبين الاسـتجابة لمقلدات β2 مديدة التأثير عنـد حوالي 16-20% من مرضى الربو. تم تمييز ثلاثة أنماط شـكلية: غلايسـين متماثل اللواقح، غلايسين/آرجينين متخالـف اللواقـح، وآرجينـين متماثل اللواقح. تقتـح الأدلة من التجارب السـريرية


A
طبيعي
ترتخي العضلات القصبية لتسهل جريان الهواء.
أنبوب قصبي طبيعي
B
الربو
تكون العضلات القصبية قاسية ومتثخنة والقصبات ملتهبة ومليئة بالمخاط بحيث تعيق جريان الهواء.
أنبوب قصبي ملتهب

الشكل 2.27
مفارنة بين القصبات عند الأشخاص الطبيعيين والربويين.

التصنيف	نوب التقبض القصبي	نتائج مقياس ذروة الجريان أو مقياس التنفس	الضبط المديد	التفريج السريع للأعراض
متقطع خفيف	أقل من مرتين أسبوعياً	طبيعي تقريباً *	لا حاجة لمعالجة يومية	مقلد بيتا 2- قصير التأثير
مستمر خفيف	أكثر من مرتين أسبوعياً	طبيعي تقريباً *	جرعة منخفضة استنشاقية من الستيرويدات القشرية	مقلد بيتا 2- قصير التأثير
مستمر معتدل	يومية	60-80% من الطبيعي	جرعة منخفضة إلى متوسطة من الستيرويدات الإنشاقية ومقلد بيتا 2 مديدة التأثير	مقلد بيتا 2- قصير التأثير
مستمر شديد	مستمرة	أقل من 60% من الطبيعي	جرعة عالية من الستيرويدات الإنشاقية مع مقلدات بيتا 2 المديدة	مقلد بيتا 2- قصير التأثير

الشكل 3.27

معالجة الربو. يتم التفريج السريع للأعراض عند كل المرضى الربويين باستعمال مقلد β2 قصير التأثير عند الحاجة. * ثمانون بالمئة أو أكثر من الوظيفة المتوقعة.

وتحليل ما بعد السوق أن المرضى الذين لديهم تعددية شكلية بأرجينين متماثل اللواقح قد يكونونو معرضين لأن تسوء الأعراض لديهم مع المعالجة بمقلدات β2 مديدة التأثير. ولأن التنميط المورثي المعتمد على الجمهرة لتحديد النمط الشكلي لمستقبل بيتا أمر ليس بالسهل في هذا الوقت، فإن على الأطباء الذين يصفون أي مقلد β2 مديد التأثير أن ينبهوا المرضى لمراقبة أي تدهور في الأعراض. إذا اشتكى المريض من تدهور الأعراض فإن المعالجة بمقلدات β2 مديدة التأثير يجب أن توقف، مع زيادة جرعة الستيرويدات القشرية بما يناسب الحالة السريرية. هناك أبحاث أخرى قيد الإجراء تتناول آلية الأنماط الشكلية المتعددة وكيفية توجيه المعالجة لكل منها لتحسين السيطرة على الربو.

D. المقلدات الأدرينية Adrenergic Agonists

إن المقلدات الأدرينية ذات فعالية β2 هي الأدوية المختارة لمعالجة الربو الخفيف - أي، عند من لديهم أعراض متقطعة (الشكل 3-27). إن مقلدات β2 مباشرة الفعل هي موسعات قصبية ذات قوية ترخي العضلات الملساء في الطرق الهوائية.

1. **التفريج السريع:** معظم الأدوية المقلدة لـ β2 المفيدة سريرية لها فعل ذو بدء سريع (5 إلى 30 دقيقة) وتفرج الأعراض لمدة 4-6 ساعات. تستعمل هذه الأدوية للمعالجة العرضية للتشنج القصبي حيث تخفف التقبض القصبي الحاد بسرعة. (لاحظ أن الإيبينيفرين هو الدواء المختار لمعالجة التأق الحاد.) لا تمتلك مقلدات β2 تأثيرات مضادة للالتهاب ويجب مطلقاً عدم استعمالها لوحدها عند مرضى الربو المزمن. قد تكون المعالجة الوحيدة بمقلدات β2 قصيرة التأثير ملائمة فقط لمرضى الربو الخفيف المتقطع، كالربو المحرض بالجهد (التمرين). إن مقلدات β2 الانتقائية مباشرة الفعل مثل Terbutaline و Pirbuterol و Albuterol لها ميزة إحداث التوسع القصبي الأقصى مع قليل من التأثيرات غير المرغوب بها لتنبيه α أو β1. (راجع صفحة 69: أفعال المقلدات الأدرينية النوعية للمستقبلات). إن مقلدات β2 ليست كاتيكولامينات، وبالتالي فهي لا تتعطل بالكاتيكول - O - متيل ترانسفيراز (COMT). تكون التأثيرات الضائرة كتسرع القلب وفرط سكر الدم ونقص بوتاسيوم الدم ونقص مغنيزيوم الدم أصغرية عندما تستعمل هذه الأدوية إنشاقاً بدلاً من الطرق الجهازية. وعلى الرغم من حدوث التحمل في تأثير مقلدات β2 على الأنسجة غير الهوائية ولكنه غير شائع في الجرعات العادية. جميع مرضى

الربو يجب أن توصف لهم مِنْشَقَات inhalers للتفريج السريع ويجب أن يتم تقييم المنشقة المناسبة بشكل دوري.

2. **السيطرة طويلة الأمد:** Salmeterol xinafoate و Formoterol هي موسعات قصبية مقلدة لـ β2 مديدة التأثير، وهي مشابهة كيميائياً لـ Albuterol ولكن تختلف عنه بامتلاكها سلسلة جانبية محبة للدسم تزيد من ألفتها نحو مستقلات β2. يمتلك كل من Salmeterol و Formoterol فعلاً مديداً حيث يسبب توسعاً قصبياً يدوم 12 ساعة. يمتلك كل من Salmeteral و Formoterol بدء فعل بطيء ويجب عدم استعمالهما للتفريج السريع في نوب الربو الحادة، وإنما يجب وصفهما فقط للاستعمال الروتيني. وبينما تبقى الستيرويدات القشرية المستنشقة الأدوية المختارة في المعالجة طويلة الأمد للربو، فإن مقلدات β2 مديدة التأثير تعتبر مفيدة كعلاج مساعد للحفاظ على السيطرة على المرض. إن مقلدات β2 مديدة التأثير تشبه من حيث التأثيرات الضائرة مقلدات β2 التي تعطى للتفريج السريع. إن استعمال تقنية إنشاقية ملائمة مع مقلدات β2 مديدة التأثير أمر مهم جداً في نجاح المعالجة، وقد يختلف من مريض لآخر (منشقة مضبوطة الجرعة مقابل منشقة المسحوق الجافة)، ويجب تقييمها بشكل دوري.

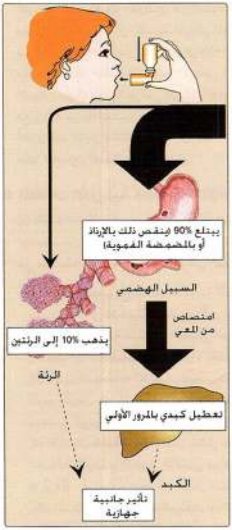
E. الستيرويدات القشرية

الستيرويدات القشرية الإنشاقية هي الأدوية المختارة عند المصابين بأي درجة من الربو المستمر (المعتدل أو المتوسط أو الشديد، راجع الشكل 27-3). قد يتطلب الربو المستمر الشديد إضافة الستيرويدات القشرية السكرية الفموية ولزمن قصير. ليس هناك أدوية فعالة للسيطرة المديدة على الربو عند الأطفال والبالغين مثل الستيرويدات القشرية الإنشاقية، والتي إن أعطيت بشكل ملائم فقد تنقص أو تلغي الحاجة للستيرويدات القشرية السكرية الفموية عند مرضى الربو الشديد. يجب أن تؤخذ الستيرويدات القشرية السكرية بشكل مستمر حتى تكون فعالة في السيطرة على الالتهاب (راجع صفحة 313: ملخص لآلية فعل الستيرويدات القشرية). توصي الإرشادات الحديثة باختيار المعالجة بالستيرويدات القشرية الإنشاقية عند مريض الربو المشخص حديثاً وبجرعة مكافئة لتصنيف الربو عند لديه (العلاج الإعدادي لمعهد القلب والرئة والدم الوطني). عندما تمر 3-6 أشهر متتالية مع سيطرة جيدة على الربو فيمكن التفكير بتخفيض جرعة الستيرويدات القشرية الإنشاقية (العلاج الإعدادي لمعهد القلب والرئة والدم الوطني) حسب ما هو مستطب سريرياً.

1. **الأفعال الرئوية:** لا تمتلك الستيرويدات القشرية الإنشاقية تأثيراً مباشراً على العضلات الملساء للطرق الهوائية، وإنما تستهدف بشكل مباشر الالتهاب المستبطن في الطرق الهوائية من خلال إنقاص الشلال الالتهابي (الأيوزينات والبالعات والخلايا التائية اللمفاوية)، وإنقاص الوذمة المخاطية ونفوذية الشعيرات وتثبيط تحرر اللوكوترينات. بعد عدة أشهر من الاستعمال المنتظم للستيرويدات القشرية الإنشاقية فإنها تنقص فرط استجابة العضلات الملساء للطرق الهوائية تجاه العديد من المنبهات المقبضة للقصبات كالمؤرجات والمخرشات والهواء البارد والجهد.

2. **طرق الإعطاء**

a. **الإنشاق:** أدى تطوير الستيرويدات الاستنشاقية بشكل ملحوظ إلى تقليل الحاجة للستيرويدات الجهازية في السيطرة على الربو. إن استعمال التقنية الإنشاقية الملائمة ضروري من أجل نجاح المعالجة. إن المنشقات ذات الجرعة المضبوطة مجهزة بحيث تدفع الدواء من الوعاء، ويجب أن يتعلم المريض أن

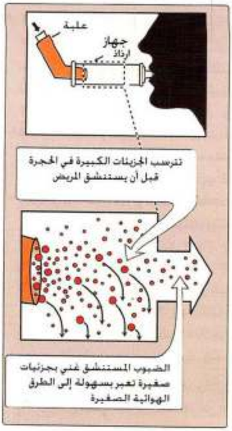


الشكل 4.27
الحرائك الدوائية للستيروئيدات القشرية السكرية الإنشاقية.

يستنشق ببطء وبعمق عند تفعيل هذه المنشقات وذلك لتجنب اصطدام الدواء بالمخاطية الحنجرية بدلاً من العضلات الملساء القصبية. إن الاستعمال الخاطئ لمنشقة مضبوطة الجرعة يمكن أن يؤدي إلى ترسب جزء كبير (80-90%) من الستيروئيدات المستنشقة في الفم والبلعوم أو ربما يتم ابتلاعها (الشكل 27-4). أما الـ 10-20% المتبقية وغير المبتلعة فتترسب في الطريق الهوائي. إذا استنشقت الستيرويدات بشكل غير ملائم فإنها تمتص جهازياً وتحدث المزيد من التأثيرات الضائرة. إن الستيرويدات الإنشاقية المعطاة بواسطة المنشقة ذات المسحوق الجاف تتطلب تقنية إنشاقية مختلفة. يجب إرشاد المريض للاستنشاق بسرعة وبعمق لتحسين وصول الدواء إلى الرئتين. حتى عندما تعطى الستيرويدات القشرية بشكل ملائم فإن ترسبها على المخاطية الفموية والحنجرية يمكن أن يسبب تأثيرات ضائرة كداء المبيضات البيض وخشونة الصوت. ينصح المريض بشطف هذه الأنسجة من خلال التمخط والبصاق لتجنب تلك التأثيرات الضائرة.

b. **الفموي/الجهازي:** قد يحتاج المرضى المصابين بسورات شديدة من الربو (الحالة الربوية) لإعطاء الميثيل بريدنيزولون وريدياً أو البريدنيزون فموياً، وتنقص الجرعة الدوائية تدريجياً حالما يتحسن المريض، ويوقف الدواء خلال أسبوع إلى أسبوعين. في معظم الحالات لا يحدث تثبيط للمحور الوطائي النخامي خلال المعالجة القصيرة بالبريدنيزون الفموي التي توصف بشكل نموذجي في سورات الربو؛ ولذلك لا داع لإنقاص الجرعة.

c. **جهاز الإرذاذ (المفساح) Spacer:** المفساح هو حجرة كبيرة الحجم متصلة بمنشقة مضبوطة الجرعة، ويقوم بإنقاص ترسب الدواء في الفم الناجم عن المنشقة غير الملائمة (الشكل 27-5). تفيد الحجرة في إنقاص سرعة الضبوب المحقون قبل دخوله للفم، مما يجعل جزيئات الدواء الكبيرة تترسب في الجهاز. أما الجزيئات الأصغر فتكون ذات سرعة أعلى وأقل ترسباً في الفم وأسهل وصولاً إلى نسيج المجرى الهوائي المستهدف. تقلص أجهزة الإرذاذ من مشكلة تثبيط قشر الكظر من خلال تخفيض كمية الستيروئيدات القشرية السكرية المترسبة في البلعوم الفموي. كما تحسن أجهزة الإرذاذ إيصال الستيروئيدات القشرية السكرية المستنشقة، وينصح به تقريباً لجميع المرضى، وخاصة للأطفال تحت عمر 5 سنوات والمسنين الذين قد يجدن صعوبة في التنسيق بين الاستنشاق وبدء الإرذاذ. يجب أن يتم ينصح المرضى بالمضمضة المنتظمة بعد كل استنشاق لإنقاص خطر حدوث النمو الجرثومي او الفطري الذي قد يحرض هجمة ربوية.


علبة
جهاز
ارذاذ
تترسب الجزيئات الكبيرة في الحجرة قبل أن يستنشق المريض
الضبوب المستنشق غني بجزئيات صغيرة تعبر بسهولة إلى الطرق الهوائية الصغيرة

الشكل 5.27
تأثير جهاز الإرذاذ على وصول الضبوب المستنشق.

3. **التأثيرات الضائرة:** تمتلك الستيروئيدات القشرية السكرية الفموية أو المعطاة حقناً تأثيرات جانبية خطيرة متنوعة (ص 317). بينما تمتلك الستيرويدات القشرية السكرية الإنشاقية، وخاصة إذا استعملت مع المفساح، تأثيرات جهازية أقل. بينت الدراسات أن تأثير الستيرويدات القشرية السكرية الإنشاقية على النمو الطولي للعظم عند الأطفال مهمل، أما تراجع النمو الطولي للعظم الناجم عن نقص الدم المؤكسج نتيجة للربو غير المسيطر عليه فيمكن أن يحدث في حالات أكثر شدة.

III. الأدوية البديلة المستعملة في الربو

تفيد هذه الأدوية في معالجة الربو الأرجي المعتدل إلى الشديد عند المرضى الذين من العسير ضبطهم بالمعالجة الاعتيادية، أو عند الذين يعانون من تأثيرات ضائرة بسبب المعالجة بالستيروئيدات القشرية بجرعة عالية أو لفترة طويلة. يجب أن تستعمل هذه الأدوية بالمشاركة مع الستيرويدات القشرية الإنشاقية وليس كمعالجة إفرادية.

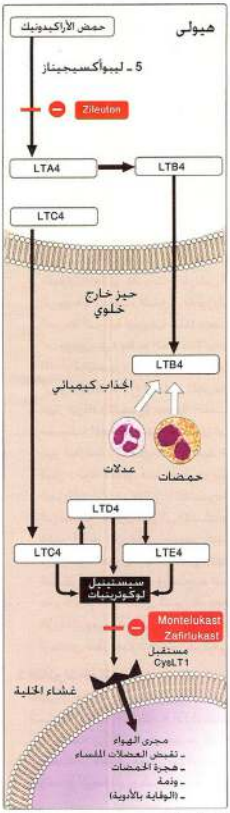
A. الأدوية المضادة للكوتروينات

اللوكوترينـات LTB4 ولوكوترينـات السيسـتينيل LTC4 و LTD4 و LTE4 هـي نواتـج لسـبيل 5 - ليبوأوكسـيجيناز لاسـتقلاب حمـض الأراكيدونيك كمـا أنها جزء من الشـلال الالتهابي. يتواجد أنزيم 5 - ليبو أكسـيجناز في الخلايا من أصل نقوي مثل الخلايا البدينة والأسسـات والإيوزينات والعدلات. إن LTB4 هو عامل جذب كيميائي فعـال للعـدلات والأيوزينات، أما لوكوترينات السيسـتينيل فتقبـض العضلات الملس القصبيـة وتزيـد النفوذية البطانيـة وتعزز إفراز المخـاط. إن الزيليوتـون Zileuton مثبـط انتقائـي ونوعي لأنزيـم 5 - ليبوأكسـيجيناز فيمنع تشـكل LTB4 ولوكوترنيات السيستينيل. أما زافيرلوكاست Zafirlukast ومونتيلوكاست Montelukast فهما مثبطان انتقائيان وعكوسـان لمسـتقبل لوكوتروينات السيسـتينيل-1، وبذلك تحصر تأثيرات ليكوترينات السيستينيل (الشكل 27-6). Montelukast هو الأهم في السوق وله فائدتان رئيسيتان: وجود توصيات بإعطائه عند الأطفال في عمر السنة وما فوق، وتوافره على شـكل مضغوطـات قابلة للمضغ وعلى شـكل حُبيبي. كل من الأدوية الثلاثة مسـموح باسـتخدامه في الوقاية من الربو، ولكنها غير فعالة في الحالات التي تتطلب توسـيعاً قصبيـاً فوريـاً. وتشـمل منافعها العلاجية أيضـاً أنها تنقص بشـكل معتدل جرعات مقلدات β2 والستيرويدات القشرية، وتحسن وظيفة الرئة.

1. **الحرائـك الدوائيـة:** تعطـي هذه الأدوية الثلاثـة فموياً، رغـم أن الطعام ينقص امتصاص Zafirlukast يرتبط أكثر من 90% من الدواء ببروتين البلازما، ويسـتقلب علـى نحـو كبير. يطـرح Zileuton ومسـتقلباته في البـول بينمـا الزفيرلوكاسـت والمونتيلوكاست ومستقلباتها تخضع للإطراح الصفراوي.
2. **التأثـيرات الضائـرة:** يترافق اسـتعمال هـذه العوامل الثلاث بارتفـاع الإنزيمات الكبديـة في المصـل مما يتطلب مراقبة دورية وإيقاف العـلاج عند ارتفاعها لأكثر مـن 3-5 أضعـاف الحد الأعلى الطبيعـي. وقد يحدث التهـاب الأوعية بالإيوزينات (متلازمة Churg-Strauss) باسـتعمال هذه الأدوية وخصوصاً عندما تنقص جرعة الستيرويدات القشرية السكرية المرافقة، ولكن هذا نادر. تشمل التأثيرات الأخرى الصداع وعسرة البلع. إن كلاً من Zafirlukast و Zileuton مثبط للسايتوكروم P450، ويثبط المسـتويات المصلية للوارفارين. يلخص الشـكل 27-6 الأدوية التي تعدل فعل الليكوترونيات.

B. كرومولين ونيدوكروميل Cromolyn and Nedocromil

كل من هذين الدواءين هو مضاد التهاب وقائي فعال، ولكنهما غير مفيدين في تدبير النوبة الربوية الحادة لأنهما ليسـا موسـعين مباشـرين للقصبـات. ويمكنهما حصر ابتـداء التفاعـلات الربوية الآنيـة والمتأخرة. يعطي الكرومولين في الربو إما إنشـاقاً أو كمسـحوق دقيق جداً أو كمحلول ضبوبي. وبسـبب ضعف امتصاصه فإن تأثيراته الضائـرة قليلة. إن المعالجة التمهيدية (الوقائية) بالكرمولين تمنع التقبض القصبي المحـرض بالمؤرجات أو التمريـن. يفيد الكرمولين أيضاً في إنقـاص أعراض التهاب الأنف الأرجي. يحتاج ظهور التأثير الفعال للدواء 4-6 أسـابيع تجريبية. وباعتبار أن إعطـاءه مأمون فإنه يوصى غالبـاً بتجربة أولية من المعالجة بالكرومولين، خصوصاً عنـد الأطفال والنسـاء الحوامل. إن التفاعلات السـمية خفيفـة وتتضمن طعماً مراً وتخريشـاً للبلعـوم والحنجرة. ونظـراً لقصر مـدة تأثير هذين الدواءيـن فإن ذلك يتطلـب تعـدد الجرعـات اليومية، ولكـن هذا يؤثر علـى الالتزام بالجرعـة وبالتالي



الشكل 6.27
مواضع تأثير الأدوية المعدلّة للوكوترين.
CYSLT1 = سيستينل لوكوترين 1.
LT = لوكوترين.

يؤثر على الفعالية العلاجية. إن أيا من الكرومولين والنيدوكروميل يجب أن لا يحل محل الستيرويدات القشرية الإنشاقية أو مقلدات β2 ذات التفريج السريع كدعامة أساسية للعلاج.

C. المعاكسات الكولينية

إن العوامل المضادة للكولين أقل فعالية عموماً من مقلدات β2 الأدرينية. إنها تحصر التقبض المبهمي للعضلات الملساء للطرق الهوائية وتحصر إفراز المخاط. يفيد الإيبراتروبيوم الإنشاقي، وهو مشتق أتروبيني رباعي، عند المصابين غير القادرين على تحمل المقلدات الأدرينية. الإيبراتروبيوم ذو بدء فعل بطيء بطيء، وتقريباً هو خال من التأثيرات الجانبية. هذه الأدوية غير فعالة عند مرضى الربو إلا عند وجود داء رئوي مسد مزمن.

D. الثيوفيلين Theophylline

هو موسع قصبي يفرج انسداد الجريان الهوائي في الربو المزمن وينقص أعراضه. امتصاصه جيد عبر السبيل الهضمي، وله العديد من مستحضرات التحرير المديد. كان الثيوفيلين يعد سابقاً المعالجة الرئيسية للربو، ولكن استبدلت به مقلدات β2 والستيرويدات القشرية بشكل كبير وذلك بسبب نافذته العلاجية الضيقة، وتأثيراته الجانبية الواسعة، وتداخلاته الدوائية. قد تسبب الجرعة المفرطة منه النوب الاختلاجية أو اضطرابات نظم قلبية مميتة. يستقلب الثيوفيلين في الكبد وهو ركيزة لـ CYP 1A2 و 3A4 ويتداخل بشكل ضائر مع العديد من الأدوية.

E. Omalizumab

هو ضد وحيد النسيلة مشتق بتقنية DNA المؤشب، يرتبط انتقائياً بالغلوبولين المناعي IgE فينقص ارتباط IgE مع مستقبله عالي الألفة الموجود على سطح الخلايا البدينة والأسسة. إن إنقاص سطح ارتباط IgE يحد من إطلاق وسائط الاستجابة الأرجية. قد يفيد الأوماليزوماب بشكل خاص في معالجة المصابين بالربو الأرجي المعتدل إلى الشديد عند المرضى الذين يصعب السيطرة على حالتهم بالمعالجة التقليدية. ولكنه لا يستعمل في الوقت الحاضر لا يستخدم كخط علاجي أول بسبب الكلفة العالية للدواء ($600 لكل عبوة 150 غ تقريباً)، ومتطلبات إعطاء الجرعات، والمعطيات المتوفرة من التجارب السريرية.

IV. الأدوية المستعملة في معالجة الداء الرئوي المسد المزمن

الداء الرئوي المسد المزمن (COPD) هو انسداد مزمن وغير عكوس في الجريان الهوائي. يعد التدخين عامل الاختطار الرئيسي ويرتبط بشكل مباشر بالتدهور المترقي لوظيفة الرئة المتمثلة بحجم الزفير القسري (FEV). يجب نصح المريض بإيقاف التدخين و/أو الاستمرار في تجنبه بغض النظر عن مرحلة/شدة المرض وعمر المريض. إن استنشاق الموسعات القصبية كالعوامل المضادة للكولين (إبراتروبيوم وتيوتروبيوم) والمقلدات الأدرينية β2 هي المعالجة الأساسية في COPD (الشكل 27-7). تزيد هذه الأدوية الجريان الهوائي، وتلطف الأعراض وتنقص سورات المرض. قد تفيد مشاركة دواء مضاد للكولين مع مقلد β2 عند المرضى الذين لا تحدث لديهم استجابة كافية لموسع قصبي واحد.

المرحلة	الميزات	الضبط الميديد
I ـ COPD خفيف	FEV1 > 80%	موسع قصبي قصير التأثير عند الحاجة
II ـ COPD معتدل	FEV1 = 50-80%	معالجة منتظمة بواحد أو أكثر من الموسعات القصبية الستيرويدات القشرية السكرية استنشاقاً
III ـ COPD وخيم	FEV1 < 30%	معالجة منتظمة بواحد أو أكثر من الموسعات القصبية الستيرويدات القشرية السكرية استنشاقاً المضادات الحيوية من أجل السورات الحادة من COPD المصحوبة بزيادة المفرزات وتقيحها معالجة مديدة بالأكسيجين

الشكل 7.27

معالجة الداء الرئوي المُسد المزمن المستقر (COPD). FEV1 = الحجم الزفير القسري في الثانية الواحدة.

مثلاً، يعطي Albuterol وIpratropium توسعاً قصبياً أكبر مما يعطيه كل منهما على حدة. تتميز الأدوية مديدة الفعل مثل Salmeterol و Tiotropium بأنها تتطلب جرعات أقل. أما أما استعمال الستيرويدات القشرية الاستنشاقية فيجب أن ينحصر عند الذين لديهم FEV في الثانية الأولى أقل من 50% من المتوقع وثلاث سورات أو أكثر خلال السنوات الثلاث الأخيرة (المرحلة III أو IV). وحيث أن إضافة الستيرويدات قد تحسن الأعراض، إلا أن التدهور المترقي في FEV_1 لا يتأثر. إن إضافة مقلد بيتا β2 مديد التأثير مثل Salmeterol يحسن من وظيفة الرئة بالمقارنة مع مقلد بيتا β2 قصير التأثير أو الستيرويدات لوحدها.

V. الأدوية المستعملة في معالجة التهاب الأنف الأرجي

التهاب الأنف هو التهاب الأغشية المخاطية للأنف، ويتميز بعطاس وحكة في الأنف أو العين وسيلان أنفي مائي واحتقان أنفي. قد تُحرض الهجمة باستنشاق مستأرج (كالغبار، وغبار الطلع، وروث الحيوانات). تتداخل المواد الغريبة مع الخلايا البدينة المغطاة بـ IgE المتولد استجابة لتعرض مسبق للمستأرج (الشكل 27-8). تطلق الخلايا البدينة وسائط مثل الهيستامين واللوكوترينات وعوامل جذب كيميائية من شأنها أن تحرض التشنج القصبي وتسمك المخاطية الناتج عن الوذمة والارتشاح الخلوي. إن مشاركة مضادات الهيستامين الفموية مع مضادات الاحتقان هي الخط العلاجي الأولي لالتهاب الأنف الأرجي. إن التأثيرات الجهازية المرافقة لهذه المستحضرات الفموية (تركين، أرق، ونادراً اضطرابات نظم القلب) عززت الاهتمام بإعطاء الأدوية موضعياً داخل الأنف.

A. مضادات الهيستامين (محصرات مستقبل H_1)

إن مضادات الهيستامين هي الأدوية الأكثر استعمالاً في معالجة العطاس وسيلان الأنف المائي المرافق لالتهاب الأنف الأرجي. تفيد حاصرات مستقبلات الهيستامين H_1 مثل Diphenhydramine و Chlorpheneramine و Loratadine وFexofenadine في معالجة أعراض التهاب الأنف الأرجي الناجم عن إطلاق الهيستامين. إن مشاركة مضادات الهيستامين مع مضادات الاحتقان (راجع أدناه) تعد فعالة عندما يكون الاحتقان بارزاً. تختلف مضادات الهيستامين في قدرتها على إحداث التركين وفي مدة فعلها. بشكل عام، التأثيرات الجانبية للجيل الأول من مضادات الهيستامين (جفاف العينين والفم، صعوبة التبول والتبرز) هي تأثيرات عابرة وقد تزول خلال 7-10 أيام. الإمساك المرافق للاستعمال المزمن للجيل الأول من مضادات الهيستامين غير

عابر وقد يحتاج معالجة بملينات البراز، وخاصة عند المرضى المعرضين لذلك.

B. مقلدات α الأدرينية

إن مقلدات ألفا الأدرينية قصيرة التأثير (مضادات الاحتقان الأنفي) كالفنيل إيفرين تقبض الشرينات المتوسعة في المخاطية الأنفية وتنقص مقاومة الطرق الهوائية. تتوافر أيضاً مضادات هيستامين أطول تأثيراً مثل Oxymetazoline. عندما تعطى هذه الأدوية بشكل ضبوب Aerosol فلها بدء فعل سريع وتأثيرات جهازية قليلة. يؤدي الإعطاء الفموي إلى مدة فعل أطول ولكنه يزيد التأثيرات الجهازية. غالباً ما تشرك هذه الأدوية مع مضادات الهيستامين. يجب عدم استعمال مقلدات ألفا الأدرينية لأكثر من عدة أيام بسبب خطر حدوث التهاب الأنف الاحتقاني الارتدادي (التهاب الأنف الدوائي)، ولذلك فليس لهذه الأدوية مكان في المعالجة المديدة لالتهاب الأنف الأرجي.

C. الستيرويدات القشرية

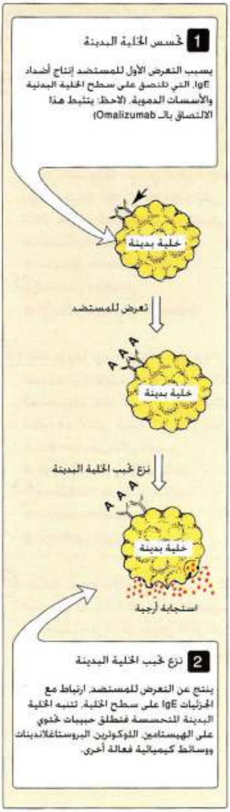
إن الستيروئيدات القشرية مثل beclomethasone و budesonide و fluticasone و flunisolide و triamcinilone فعالة عند إعطائها بالإرذاذ الأنفي. (لاحظ أن الامتصاص الجهازي أصغري، وأن التأثيرات الجانبية للستيرويدات القشرية المعطاة داخل الأنف هي تأثيرات موضعية وتتضمن تخريشاً أنفياً، نزفاً أنفياً، تقرح الحنجرة، ونادراً داء مبيضات.) لتجنب الامتصاص الجهازي يجب أن يتم التأكيد للمريض على أهمية الترسيب الموضعي للدواء (أخبر المرضى أن لا يستنشقوا بعمق أثناء تناول هذه الأدوية، لأن النسيج المستهدف هو في الأنف وليس في الرئة أو الحنجرة). قد تكون الستيرويدات الموضعية أكثر فعالية من مضادات الهيستامين الجهازية في تفريج الأعراض الأنفية في كل من التهاب الأنف الأرجي و التهاب الأنف اللاأرجي. إن تأثيرات الاستعمال المطول غير معروفة، ولكن هذه الأدوية تعتبر مأمونة عموماً. ينصح بالتقييم الدوري للمريض. قد لا تعطي معالجة التهاب الأنف المزمن تحسناً قبل مضي 1-2 أسبوع من بدء المعالجة.

D. كرومولين Cromolyn

قد يكون إعطاء الكرومولين داخل الأنف مفيداً، وخصوصاً عندما يعطى على الأقل قبل 1-2 أسبوع من التعرض المستأرج. وبسبب قصر مدة تأثير الكرومولين فإن يتطلب عدة جرعات يومية مما يؤثر بشكل سيئ على الالتزام وبالتالي على الفعالية العلاجية.

VI. الأدوية المستعملة في معالجة السعال

Codeine هو العلاج المعياري الذهبي لتثبيط السعال بسبب توافره واستعماله لسنين طويلة. ينقص Codeine حساسية مراكز السعال في الجملة العصبية المركزية نحو المنبهات المحيطية وتنقص الإفرازات المخاطية. تحدث هذه الأفعال بجرعات أقل من تلك المطلوبة للتسكين وبالرغم من ذلك فإنها تعطي تأثيرات جانبية شائعة مثل الإمساك والانزعاج والتعب إضافة إلى إمكانية إحداث الإدمان. (انظر ص 195 لمطالعة نقاش أكثر تفصيلاً حول الأفيونات.) ديكستروميثورفان Dextromethorphan هو مشتق صنعي للمورفين، يكبت استجابة مركز السعال، وليس له تأثيرات مسكنة، وله تاثيرات جانبية قليلة، ولكنه قد يسبب الانزعاج بالجرعات العالية.مما قد يشرح كونه دواء محدثاً للإدمان. إن ديكستروميثورفان أفضل الكوديين من حيث التأثيرات الجانبية وقد تبين أنه مكافئ من حيث الفعالية في تثبيط السعال.



1 تحسس الخلية البدينة

يسبب التعرض الأول للمستضد إنتاج أضداد IgE، التي تلتصق على سطح الخلية البدنية والأسسات الدموية. (لاحظ: يتثبط هذا الالتصاق بالـ Omalizumab)

2 نزع تحبب الخلية البدينة

ينتج عن التعرض للمستضد، ارتباط مع الجزئيات IgE على سطح الخلية، لتنبه الخلية البدينة التحسسة فتطلق حبيبات تحتوي على الهيستامين، اللوكوترين، البروستاغلاندينات ووسائط كيميائية فعالة أخرى.

الشكل 27-8

تفاعلات فرط التحسس التي تتواسطها جزيئات IgE يمكن أن تسبب التهاب الأنف.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

27.1. فتاة عمرها 12 عاماً ذات قصة ربو في الطفولة، تعاني من سعال وزلة تنفسية ووزيز بعد زيارتها لاسطبل خيول. أصبحت الأعراض شديدة فأحضرها والداها إلى غرفة الإسعاف. أظهر الفحص الفيزيائي تعرقاً، وزلة تنفسية، وتسرعاً في القلب، وكان معدل تنفسها 42 مرة في الدقيقة، ومعدل النبض 110 ضربة/ دقيقة، وضغط الدم 65/132 ملم زئبقي. أي من الأدوية التالية هو الأكثر ملاءمة لمعاكسة التقبض القصبي لديها بشكل سريع؟

A. استنشاق Cromolyn.
B. استنشاق Beclomethasone.
[✓ C. استنشاق Albuterol.]
D. الإعطاء الوريدي لـ Propranolol.

الجواب = C. إن استنشاق مقلد β2 سريعة الفعل مثل Albuterol يسبب عادة توسعاً قصبياً فورياً. تتطلب النوبة الربوية الحادة غالباً الستيرويدات القشرية وريدياً، وغالباً ميثيل بريدنيزولون. أما استنشاق البيكلوميثازون فلن يعطي ستيروييداً كافياً ليعاكس بشكل كامل التهاب المجرى الهوائي. البروبرانولول هو محصر بيتا ويفاقم تقبض القصبات عند المريضة. يمكن استعمال الكرومولين وقائياً لإنقاص الاستجابة الالتهابية ولكنه غير فعال في تفريج الأعراض الحادة

27.2. فتاة عمرها تسع سنوات مصابة بالربو الذي تسبب بدخولها للمستشفى ثلاث مرات في السنة الماضية. تتناول الآن معالجة أنقصت تواتر هذه النوب الشديدة بشكل كبير. أي من العلاجات التالية هو الأكثر احتمالاً لأن يكون الدواء المستعمل؟

A. Albuterol على شكل ضبوب.
B. Cromalyn على شكل استنشاق.
[✓ C. Fluticasone على شكل ضبوب.]
D. Theophylline فموياً.
E. Zafirlukast فموياً.

الجواب = C. إن إعطاء الستيرويدات القشرية مباشرة إلى الرئة ينقص تواتر نوب الربو الشديدة بشكل كبير. ويرافق هذه الميزة اختطار أصغري لحدوث التأثيرات الخطيرة الجهازية الشديدة للمعالجة بالستيرويدات القشرية. الألبوتيرول يستعمل فقط لمعالجة النوب الربوية الحادة. العوامل الأخرى قد تنقص شدة الهجمات ولكن ليس بنفس درجة الفلوتيكازون (أو الستيرويدات القشرية الأخرى).

27.3. ضابط شرطة متقاعد عمره 68 سنة، كان يدخن نصف علبة من السجائر يومياً لمدة 40 سنة، وشخص له داء رئوي مسد مزمن. لديه صعوبة في الزفير، ولكن الأعراض خفيفة ومتقطعة. أي من الأدوية التالية هو المعالجة الأولية الأكثر ملاءمة؟

A. ستيرويدات قشرية جهازية.
[✓ B. Albuterol.]
C. Salmeterol.
D. Tioropium + Salmeterol.
E. Theophylline.

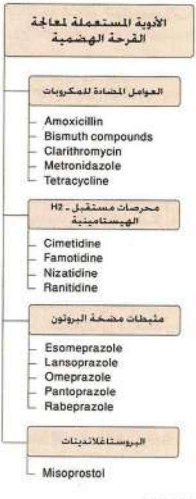
الجواب = B. جميع مرضى الـ COPD العرضيين يجب أن توصف لهم موسعات قصبية قصيرة التأثير تستعمل عند الحاجة. وإذا لم تتم السيطرة على الأعراض بشكل كاف يمكن إعطاء موسع قصبي طويل التأثير كالساليتيرول بشكل منتظم. تعطى الستيرويدات القشرية لمعالجة السورات عند مرضى COPD. يستطب تيوتروبيوم + ساليتيرول في الحالات المعتدلة إلى الشديدة. ثيوفيلين هو موسع قصبي يعطى فموياً يفيد عند بعض مرضى COPD المستقرين. ولكن بسبب سميته فلا يجب استخدامه كعلاج أولي.

28

الأدوية الهضمية والأدوية المضادة للإقياء

I. نظرة عامة

يعرض هذا الفصل الأدوية المستعملة معالجة ثلاث حالات طبية شائعة في السبيل الهضمي: القرحة الهضمية والقلس المعدي المريئي (GERD)، والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية، والإسهال والإمساك. العديد من الأدوية التي عرضت في فصول أخرى يوجد لها تطبيق في معالجة الاضطرابات الهضمية. فمثلاً، Dipinenoxylate وهو مشتق مورفيني ينقص الفعالية الحوية للأمعاء ويفيد في معالجة الإسهال الوخيم. والديكساميتازون، الستيرويد القشري، ممتاز كمضاد للإقياء. أما الأدوية الأخرى (مثل معاكسات مستقبلات H2 ومثبطات مضخة البروتون (PPIs) لعلاج القرحات الهضمية؛ وتستعمل مثبطات مستقبلات السيروتونين الانتقائية مثل أوندانستيرون أو غرانيسيترون اللذان يمنعان الإقياء) فتستعمل بشكل حصري تقريباً لمعالجة الاضطرابات الهضمية.


الأدوية المستعملة لمعالجة القرحة الهضمية
العوامل المضادة للمكروبات
Amoxicillin
Bismuth compounds
Clarithromycin
Metronidazole
Tetracycline
محرصات مستقبل - H2 الهيستامينية
Cimetidine
Famotidine
Nizatidine
Ranitidine
مثبطات مضخة البروتون
Esomeprazole
Lansoprazole
Omeprazole
Pantoprazole
Rabeprazole
البروستاغلاندينات
Misoprostol

الشكل 1.28
ملخص للأدوية المستعملة في معالجة القرحة الهضمية.
(تابع الشكل في الصفحة التالية)

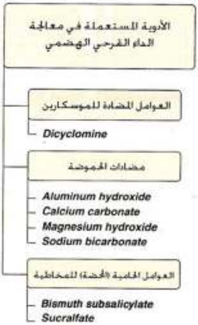
II. الأدوية المستعملة في الداء القرحي الهضمي

على الرغم من أن إمراضيات الداء القرحي الهضمي ليست مفهومة بشكل تام، إلا أنه أمكن تمييز عدة عوامل مسببة رئيسية: استعمال مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، الخمج بالملويات البوابية HP سلبية الغرام، زيادة إفراز حمض كلور الماء، وعدم كفاية دفاع المخاطية ضد الحمض المعدي. تتضمن الأساليب العلاجية: 1) استئصال الخمج بالملوية البوابية، 2) إنقاص إفراز الحمض المعدي مع استعمال معاكسات مستقبل H_2 أو PPIs، و/أو 3) إعطاء أدوية تقي مخاطية المعدة من التأذي، مثل ميزوبروستول وسوكرالفات. (ملاحظة: إذا كان المريض غير قادر على تحمل العلاجات السابقة، فيمكن تعديل الحمض المعدي بمضادات حموضة غير قابلة للامتصاص.) يلخص الشكل 28-1 الأدوية الفعالة في معالجة الداء القرحي الهضمي.

A. العوامل المضادة للمكروبات

تتطلب المعالجة المثالية للمرضى المصابين بالداء القرحي الهضمي (العفجي والمعدي) الذين لديهم خمج بالملوية البوابية إعطاء صادات حيوية. ولتأكيد وجود الخمج بالملوية البوابية تؤخذ خزعة للمخاطية المعدية عبر التنظير الهضمي، أو تجرى اختبارات مصلية أو اختبار البولة في التنفس. يبدي الشكل 28-2 عينة من خزعة تظهر فيها الملوية البوابية مرافقة للمخاطية المعدية. يؤدي استئصال الملوية البوابية إلى شفاء سريع للقرحات الهضمية الفعالة مع انخفاض معدلات النكس (أقل من 15% مقارنة مع 60-100% سنوياً عند المرضى المصابين بالقرحات البدئية التي تعالج بالمعالجة المضادة للإفراز التقليدية). الاستئصال الناجح للملوية البوابية

(80-90%) ممكن بواسطة عدد من المشاركات الدوائية. حالياً تطبق معالجة دوائية لمدة أسبوعين، ويمكن أن تكون معالجة ثلاثية تتألف من PPI + ميترونيدازول أو أموكسيسيلين + كلاريثرومايسين، أو معالجة رباعية تتألف من bismusth subsalicylate + ميترونيدازول + تيتراسايكلين + PPI. تعطي هذه المعالجة استئصالاً بنسبة 90% أو أكثر. أملاح البيزموث لا تعدل الحمض المعدي وإنما تثبط الببسين وتزيد إفراز المخاط، فتساعد على تشكيل حاجز أمام انتشار الحمض في القرحة. إن المعالجة بمضاد حيوي مفرد هي أقل فعالية (نسب استئصال 20-40%) وتؤدي إلى مقاومة على الصادات الحيوية ولا ينصح بها على الإطلاق. كذلك لا ينصح بتبديل الصاد الحيوي (أي، مثلاً لا تبدل الأموكسيسيلين بالأمبيسيلين أو الإريثرومايسين بالكلاريثرومايسين أو الدوكسيسايكلين بالتتراسايكلين). (لاحظ أن GERD، أو حرقة الفؤاد، لا يترافق مع الملوية البوابية ولا يستجيب للمعالجة بالصادات.)



الشكل 1.28 (تتمة)
ملخص للأدوية المستعملة في معالجة الداء القرحي الهضمي

B. تنظيم إفراز الحمض المعدي

يتنبه إفراز الحمض المعدي من قبل الخلايا الجدارية للمخاطية المعدية بواسطة الأسيتيل كولين والهيستامين والغاسترين (الشكل 28-3). إن ارتباط الأسيتيل كولين أو الهيستامين أو الغاسترين بواسطة المستقبل يؤدي إلى تفعيل إنزيمات بروتين كيناز التي بدورها تنبه مضخة ATPase بروتونية فتفرز شوارد الهيدروجين بالتبادل مع شوارد البوتاسيوم إلى داخل لمعة المعدة. تقوم قناة الكلور بالربط بين خروج الكلور وتحرر شوارد الهيدروجين. وبالمقابل يؤدي ارتباط البروستاغلاندين E2 والسوماتوستاتين بالمستقبل إلى تثبيط إفراز الحمض المعدي. (يسبب ارتباط الهيستامين تفعيل أدينيل سايكلاز، بينما يؤدي ارتباط البروستاغلاندين E2 إلى تثبيط الإنزيم. يعمل الغاسترين والأسيتيل كولين من خلال تحريض زيادة مستويات الكالسيوم داخل الخلوية.)

C. معاكسات مستقبل H2

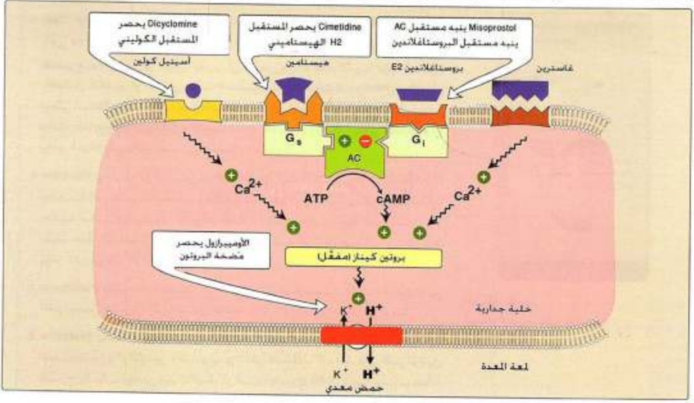
بالرغم من أن معاكسات مستقبلات الهيستامين H2 تحصر أفعال الهيستامين على كل مستقبلات H2 فإن استعمالها السريري الرئيسي هو في تثبط إفراز الحمض المعدي، حيث تكون فعالة بشكل خاص ضد الإفراز الحمضي الليلي. تنقص هذه الأدوية التراكيز داخل الخلوية لـ cAMP وبالتالي تنقص إفراز الحمض المعدي، وذلك من خلال الحصار التنافسي لارتباط الهيستامين بمستقبلات H2. الأدوية الأربعة المستعملة في الولايات المتحدة -cimetidine و ranitidine و famotidine و nizatadine— تثبط بقوة (أكثر من 90%) من الإفراز القاعدي للحمضي المعدي وكذلك المحرض بالطعام. السيميتيدين هو معاكس مستقبل الهيستامين H2 النموذجي ولكن فائدته محدودة بسبب تأثيراته الضائرة وتداخلاته الدوائية.

1. **الأفعال:** إن معاكسات مستقبل الهيستامين H2، وهي cimetidine و ranitidine و famotidine و nizatadine، تعمل بشكل انتقائي على مستقبل H2 في المعدة والأوعية الدموية ومواضع أخرى، ولكن ليس لها تأثير على مستقبلات H1. إنها معاكسات تنافسية للهيستامين وهي عكوسة بشكل كامل. كما أنها تثبط إفراز الحمض المعدي المحرض بالهيستامين أو الغاسترين، ولكنها تثبط إفراز الحمض المعدي المحرض بالأسيتيل كولين او البيتانيكول بشكل جزئي فقط.

2. **الاستعمالات العلاجية:** تناقص استعمال هذه العوامل مع ظهور مثبطات مضخة البروتون PPIs.

a. **القرحات الهضمية:** جميع الأدوية الأربعة متعادلة الفاعلية في تعزيز شفاء

الشكل 2.28
الملوية البوابية والمخاطية المعدية.


Dicyclomine يحصر المستقبل الكوليني
Cimetidine يحصر المستقبل H2 الهيستاميني
Misoprostol ينبه مستقبل AC ينبه مستقبل البروستاغلاندين
أستيل كولين
هيستامين
بروستاغلاندين E2
غاسترين
G_s
G_i
AC
Ca^{2+}
ATP
cAMP
Ca^{2+}
الأوميبرازول يحصر مضخة البروتون
بروتين كيناز (مفعّل)
K^+
H^+
خلية جدارية
لمعة المعدة
K^+
H^+
حمض معدي

الشكل 3.28
تأثيرات الأسيتيل كولين والهيستامين والبروستاغلاندين E2 والغاسترين على إفراز الحمض المعدي من الخلايا الجدارية. Gs و Gi هي بروتينات تتواسط التأثير المنبه أو المثبط للمستقبل المقترن مع الأدينيليل الحلقي (AC).

القرحات المعدية والعفجية. ولكن النكس شائع بعد إيقاف المعالجة بمعاكسات H2 (60-100% في السنة). إن المرضى المصابين بقرحات محرضة بـ NSAIDs يجب معالجتهم بـ PPIs لأنها تشفي وتمنع حدوث قرحات في المستقبل بشكل أفضل من معاكسات H2.

b. **قرحات الكرب الحادة:** تفيد هذه الأدوية في تدبير قرحات الكرب الحادة المرافقة للرضوح (الرضوض) الفيزيائية الكبرى عند المرضى عالو الخطورة في وحدات العناية المركزة. تعطى هذه الأدوية عادة بالحقن الوريدي.

c. **الجزر المعدي المريئي (GERD):** أطلقت في الأسواق حديثاً معاكسات H2 بجرعات منخفضة بدون وصفة طبية (OTC)، حيث تبين أنها فعالة في الوقاية والمعالجة ضد حرقة الفؤاد (الجزر المعدي المريئي). إلا أن 50% من المرضى لا يجدون فائدة منها، والآن يفضل استعمال PPIs في معالجة هذا الاضطراب. قد لا تفرج معاكسات H2 الأعراض قبل 45 دقيقة لأن عملها هو إيقاف إفراز الحمضي. أما مضادات الحموضة فهي أكثر فعالية في تعديل الإفراز الحمضي الموجود مسبقاً في المعدة، ولكن تأثيراتها مؤقتة. وأخيراً فإن التحمل لتأثير معاكسات H2 يمكن أن يحدث خلال أسبوعين من المعالجة.

3. الحرائك الدوائية

a. **Cimetidine:** يعطى السيميتدين ومعاكسات H2 الأخرى فموياً، ويتوزع في أنحاء الجسم بشكل واسع (يُفرز في حليب الأم ويعبر المشيمة)، ويطرح بدرجة رئيسية في البول (الشكل 4.28). يمتلك السيميتدين بشكل طبيعي عمرا نصفيا مصليا قصيرا يزداد في حال فشل الكلية. حوالي 30% من جرعة السيميتدين تتعطل

يبطء بواسطة جملة الأوكسجيناز الميكرزومية الكبدية ذات الوظيفة المختلطة (ص 14)، وتتداخل مع استقلاب العديد من الأدوية الأخرى؛ أما 70% الأخرى فتطرح بدون تبدل في البول. يجب أن تنقص جرعة هذه الأدوية عند المصابين بالفشل الكلوي أو الكبدي. يثبط السيميتيدين السايتوكروم P450 ويمكنه أن يبطئ استقلاب عدة أدوية (مثل الوارفارين والديازيبام والفينيتوين والكوينيدين والكاربامازيبين والثيوفيلين والإيميبرامين؛ الشكل) وبالتالي يقوي أفعالها مما يؤدي أحيانا إلى تأثيرات سريرية ضائرة خطيرة.

b. Ranitidne: يمتلك الرانتيدين فعلاً أطولاً مع السيميتدين، وهو أكثر قوة منه بخمسة إلى عشرة أضعاف. وخلافا للسيميتدين، فإن للرانتيدين تأثيرات جانبية صغرى ولا يسبب تأثيرات مضادة للأندروجين ومنبهة للبرولاكتين، ولا يثبط جملة الأوكسيجيناز الميكروزومية المختلطة الوظيفة في الكبد وبذلك فلا يؤثر على تراكيز الأدوية الأخرى.

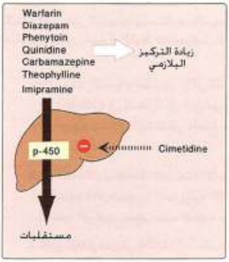
c. Famotidine: يشبه الرانتيدين في الفعل الفارماكولوجي، ولكنه أقوى من السيميتدين بعشرين إلى خمسين ضعفا، ومن الرانتيدين بعشرين ضعفا.

d. Nizatidine: يشبه الرانتيدين في أفعاله الفارماكولوجية وفاعليته. وخلافاً للسيميتدين والرانتيدين والفاموتيدين التي تستقلب كبديا، فإن النيزاتيدين يطرح بشكل رئيسي من الكلية. توافره الحيوي 100% تقريباً بسبب ضآلة الاستقلاب بالمرور الأولي للنيزاتيدين. لا تتوافر منه مستحضرات للحقن الوريدي.

4. **التأثيرات الضائرة:** التأثيرات الضائرة للسيميتدين صغيرة عادة وتترافق بدرجة رئيسية مع الفعالية الفارماكولوجية للدواء—وهي إنقاص إنتاج الحمض المعدي. تحدث التأثيرات الجانبية عند قليل من المرضى فقط ولا تتطلب إيقاف الدواء عموماً. تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً الصداع، الدوخة، الإسهال، والألم العضلي. تحدث التأثيرات العصبية المركزية الأخرى (تخليط، إهلاسات) بدرجة رئيسية عند المسنين من المرضى أو بعد الإعطاء الوريدي. يمتلك السيميتدين أيضا تأثيرات غدية صماوية لأنه يعمل كمضاد للأندروجين غير ستيرويدي. تتضمن هذه التأثيرات: التثدي، ثر الحليب (استمرار إفراز الحليب)، ونقص عدد النطاف. تثبط جميع هذه الأدوية، ما عدا الفاموتيدين، الاستقلاب بالمرور الأولي للإيثانول. إن الأدوية مثل Ketoconazle والتي يعتمد امتصاصها المعدي على الوسط الحمضي لن تمتص بشكل كاف إذا أخذت مع أحد هذه المعاكسات.

تمد نفوذية إلى السائل الدماغي الشوكي فقط بالجرعات العالية
يظهر الدواء الأصلي ومستقلباته في الصفراء أو البول
Cimetidine

الشكل 4.28
إعطاء السيميتدين ومصيره.



الشكل 5.28
التداخل الدوائي مع السيميتدين.

D. مثبطات مضخة البروتون H^+/K^+ATPase - (PPIs)

يعد الأوميبرازول الدواء الأول في صنف الأدوية التي ترتبط بجملة إنزيم H^+/K^+ATPase (مضخة البروتون) في الخلية الجدارية، فتثبط إفراز شوارد الهيدروجين إلى اللمعة المعدية. إن مضخة البروتون المرتبطة بالغشاء هي الخطوة الانتهائية في إفراز الحمض المعدي (الشكل 28-3). تتوافر حالياً أربعة أدوية إضافية من PPIs: Lansoprazole و Pantoprazole و Rabeprazole و Esomeprazole.

1. **الأفعال:** جميع هذه المركبات هي طلائع دوائية مع تغليف معوي مقاوم للحمض لحمايتها من التقويض المبكر بواسطة الحمض المعدي. يزول الغلاف في الوسط القلوي للعفج، وتمتص طليعة الدواء (وهي أساس ضعيف) وتُنقل إلى قنيوات الخلايا الجدارية، حيث تتحول هناك إلى الشكل الفعال الذي يتفاعل مع ثمالة سيستين من مضخة H^+/K^+ATPase مشكلاً رابطاً تشاركياً مستقراً. يتطلب اصطناع

هذا الإنزيم من جديد حوالي 18 ساعة. جميع مثبطات مضخة البروتون بجرعاتها القياسية تثبط الإفراز الحمضي الأساسي والمحرض أكثر من 90%. يبدأ تثبيط الحمض خلال 1-2 ساعة بعد الجرعة الأولى من اللانسوبرازول، وأبكر قليلاً من ذلك بالنسبة للأوميبرازول. هناك أيضا منتج فموي يحتوي أوميبرازول مرتبط مع بيكاربونات الصوديوم من أجل امتصاص أسرع، ومتوفر بشكل مسحوق يتم حله في الماء ويؤخذ فمويا، إضافة إلى توفر الشكل المحفظي.

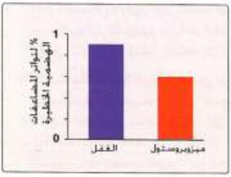
2. **الاستعمالات العلاجية:** إن تفوق مثبطات مضخة البروتون على معاكسات H2 الهيستامينية في تثبيط الإفراز الحمضي وشفاء القرحات الهضمية قد جعلها الأدوية المفضلة في معالجة التهاب المري التسحجي والقرحات العفجية ومن أجل المعالجة المديدة لحالات فرط الإفراز الحمضي المرضية (مثل متلازمة زولينجر أليسون، حيث يسبب الورم المنتج للحمض فرط إفراز حمض كلور الماء). تمت الموافقة على استعمال هذه الأدوية في معالجة GERD. أظهرت الدراسات السريرية أن مثبطات مضخة البروتون تنقص اختطار النزف من القرحة الناتجة عن الأسبرين أو مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأخرى (NSAIDs). تستعمل هذه الأدوية أيضا بنجاح مع الصادات الحيوية لاستئصال الملوية البوابية HP. للحصول على التأثير الأعظمي لـ PPIs يجب تناولها قبل 30 دقيقة من الفطور أو الوجبة الرئيسية في اليوم. إذا كان هناك ضرورة لمعاكسات H2 فيجب إعطاؤها بعد وقت من PPIs من أجل التأثير الأفضل، إذ أن معاكسات H2 ستنقص فعالية مضخة البروتون، في حين أن وجود مضخات نشطة ضروري لكي تكون PPIs فعالة. إن المرضى المصابين بـ GERD والذين تكون PPIs فعالة لديهم بجرعة واحدة يومياً، يمكن تحسين السيطرة على أعراضهم بزيادة الجرعة إلى مرتين يومياً أو إبقاء PPIs في الصباح وإضافة معاكس H2 في المساء.

3. **الحرائك الدوائية:** جميع هذه الأدوية هي مستحضرات ذات إطلاق متأخر، وفعالة عن طريق الفم. (يتوافر بعضها أيضا للحقن الوريدي.) تطرح مستقلبات هذه الأدوية في البول والبراز.

4. **التأثيرات الضائرة:** مثبطات مضخة البروتون جيدة التحمل عموماً، ولكن هناك قلق حول سلامتها على المدى البعيد بسبب زيادة إفراز الغاسترين. بينت الدراسات على الحيوان زيادة حدوث أورام الكارسينويد المعدية والتي قد تكون لها علاقة بتأثيرات نقص حمض كلور الماء المطوّل وفرط غاسترين الدم الثانوي، ولكن ذلك لم يشاهد عند الإنسان. لوحظت زيادة في تراكيز الجراثيم القابلة للحياة في المعدة مع الاستعمال المستمر لهذه الأدوية. يثبط الأوميبرازول استقلاب الوارفارين والفينيتين والديازيبام والسايكلوسبورين، أما مثبطات مضخة البروتون الأخرى فلا تسبب تفاعلات دوائية. المعالجة المطولة بالعوامل التي تثبط الحمض المعدي كمضخات البروتون ومعاكسات H2 قد تؤدي إلى عوز فيتامين B12 لأن الحمض ضروري لامتصاصه. أيضاً، إن وجود pH منخفض في المعدة ضروري من أجل امتصاص منتجات كربونات الكالسيوم في الجزء العلوي من الأمعاء. إن زيادة pH المعدة يزيد احتمال حدث امتصاص ناقص لكربونات الكالسيوم. الخيار الفعال عند المرضى الذين يتناولون أدوية مثبطة للحمض لفترة طويلة هو استعمال سيترات الكالسيوم كمصدر للكالسيوم. إن امتصاص ملح السيترات لا يتأثر بواسطة pH المعدي. تتزايد التقارير التي تتحدث عن حدوث إسهالات والتهاب كولون بواسطة المطثات الصعبة عند المرضى الذين يتناولون PPIs في المجتمع؛ ولذلك يجب أن ينصح المرضى بإيقاف تناول PPIs إذا كان لديهم إسهالات لعدة أيام وأن يتصلوا بأطبائهم من أجل تقييم حالاتهم.

E. البروستاغلاندينات

يتم إفراز البروستاغلاندين E2 من مخاطية المعدة وهو يثبط إفراز حمض كلور الماء وينبه إفراز المخاط والبيكربونات (تأثير الحماية الخلوية). يعتقد أن لعوز البروستاغلاندينات علاقة بإمراضية القرحات الهضمية. تم قبول كل من الميزوبروستول Misoprostol (وهو مشابه مستقر للبروستاغلاندين E1) وبعض مثبطات مضخة البروتون كعلاجات للوقاية من القرحات الهضمية المحرضة بـ NSAIDs (الشكل 6-28). تعد البروستاغلاندينات أقل فعالية من مضادات H2 ومثبطات مضخة البروتون PPIs في المعالجة الحادة للقرحات الهضمية. وعلى الرغم من أن الميزوبروستول يمتلك أفعالاً حامية للخلايا فإنه فعال فقط بالجرعات العالية التي تنقص إفراز الحمض المعدي. قد يكون الاستعمال الروتيني الوقائي للميزوبروستول غير مبرر إلا عند المرضى الذين يتناولون NSAIDs ولديهم اختطار عال لحدوث القرحات المحرضة بـ NSAIDs كما هو الحال عند المسنين أو المصابين بمضاعفات القرحة. يسبب الميزوبروستول، على نحو مشابه للبروستاغلاندينات الأخرى، تقبضاً رحمياً ويمنع استعماله أثناء الحمل. الإسهال والغثيان المرتبطان بالجرعة هما التأثيران الضائران الأكثر شيوعاً ويحدان من استعمال هذا الدواء.



الشكل 6.28
ينقص الميزوبروستول المضاعفات المعدية المعوية الخطيرة عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني ويتناولون NSAIDs.

F. الأدوية المضادة للموسكارين

إن تنبيه المستقبل الموسكاريني يزيد حركية السبيل الهضمي والفعالية الإفرازية. يمكن استعمال معاكس كوليني مثل دايسايكلومين Dicyclomine كمساعد في التدبير العلاجي للداء القرحي الهضمي وفي متلازمة زولينجر إليسون، خصوصاً عند المرضى المعندين على المعالجات القياسية. ولكن ما يحد استعماله هو تأثيراته الجانبية العديدة (كاضطرابات النظم القلبي، وجفاف الفم، والإمساك، والاحتباس البولي).

G. مضادات الحموضة

هي أسس ضعيفة تتفاعل مع الحمض المعدي فتشكل ماء وملحاً فتنقص الحموضة المعدية. ولأن البيبسين يتعطل في pH أكبر من 4، فإن مضادات الحموضة تنقص فعاليته أيضاً.

1. **التركيب الكيميائي للمضادات لحموضة:** تختلف المستحضرات المضادة للحموضة على نحو واسع في تركيبها الكيميائي، وسعتها المعدلة للحمض، ومحتواها من الصوديوم، واستساغتها، وسعرها. يعتمد التعديل الحمضي لمضاد الحموضة على سعته في تعديل حمض كلور الماء المعدي وعلى ما إذا كانت المعدة ممتلئة أو فارغة (الطعام يؤخر إفراغ المعدة، سامحاً بزمن أكبر لمضاد الحموضة بأن يتفاعل). مضادات الحموضة الأكثر استعمالاً هي تلك المحتوية على الألومنيوم والمغنيزيوم مثل هيدروكسيد الألومينيوم (عادة خليط من $AL(OH)_3$) وأوكسيد هيدرات ألومينيوم) أو هيدروكسيد المغنزيوم ($Mg(OH)2$)، تستعمل إما لوحدها أو بالمشاركة. تتفاعل كربونات الكالسيوم ($CaCO3$) مع حمض كلور الماء فينتج CO_2 و $CaCl_2$، وهو مستحضر شائع الاستعمال. قد يسبب الامتصاص الجهازي لبيكربونات الصوديوم ($NaHCO_3$) قلاء استقلابياً عابراً، ولذلك لا يحبذ استعمال مضاد الحموضة هذا بشكل مديد.

2. **الاستعمالات العلاجية:** إن مضادات الحموضة الحاوية على الألومينيوم والمغنيزيوم تستعمل من أجل تفريج أعراض داء القرحة الهضمية و GERD وقد تعزز شفاء القرحات العفجية، ولكن البينة على نجاعتها في معالجة القرحات المعدية الحادة أقل إقناعاً؛ ولذلك تستعمل هذه الأدوية كخط علاجي أخير. (تستعمل أيضاً مستحضرات كربونات الكالسيوم في معالجة تخلخل العظام).

3. **التأثيرات الضائرة:** قد يسبب هيدروكسيد الألومنيوم إمساكاً، أما هيدروكسيد المغنزيوم فيميل إلى إحداث الإسهال. المستحضرات التي تجمع هذه المركبات تساعد في تعديل وظيفة الأمعاء. يمكن أن يؤدي ارتباط الفوسفات مع مضادات

الحموضة الحاوية على الألومينيوم إلى نقص فوسفات الدم. وبالإضافة إلى احتمال حدوث القلاء الجهازي، فإن بيكربونات الصوديوم يحرر CO_2 مما يسبب التجشؤ وتطبل البطن. إن امتصاص الهوابط (Ca^{2+}, AL^{3+}, Mg^{2+}) من مضادات الحموضة لا يسبب عادة مشكلة عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية، ولكن محتوى مضادات الحموضة من الصوديوم أمر مهم عند المصابين بارتفاع الضغط أو قصور القلب الاحتقاني. التأثيرات الضائرة قد تحدث أيضاً عند مرضى القصور الكلوي بسبب تراكم المغنيزيوم والكالسيوم والصوديوم وشوراد أخرى. إن المدخول العالي من بيكربونات الكالسيوم مع الكالسيوم الموجود في الطعام قد يؤدي إلى فرط كالسيوم الدم.

H. العوامل المحصنة للمخاطية

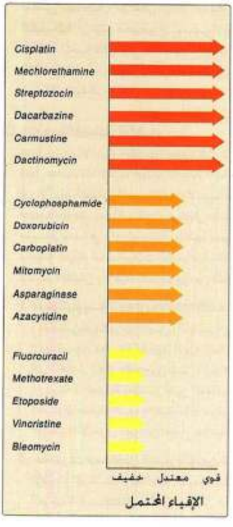
تعرف هذه المركبات بالمركبات المحصنة (الحامية) للخلية، وتمتلك عدة أفعال حيث تعزز آليات حماية المخاطية من الأذية، وتنقص الالتهاب، وتشفي القرحات الموجودة.

1. **سوكرالفات Sucralfate**: يتألف هذا المركب من هيدروكسيد الألومنيوم وسكاروز السلفات، ويعمل من خلال الارتباط بالمجموعات المشحونة إيجابيا في بروتينات المخاطية الطبيعية والمتنخرة. يصنع السوكرالفات هلاماً معقداً مع الخلايا الظهارية مشكلاً حاجزاً فيزيائياً يعيق انتشار حمض كلور الماء ويمنع تقويض المخاطية بوساطة الببسين والحمض. وينبه السوكرالفات أيضاً تحرير البروستاغلاندين والمخاط والبيكربونات، ويثبط هضم المعدي. ومن خلال هذه الآليات وغيرها فإن السوكرالفات يشفي القرحات العفجية بشكل فعال، ويستعمل كمعالجة صيانة طويلة الأمد للوقاية من النكس. يتطلب السوكرالفات وسطاً حمضياً من أجل تفعيله، لذلك يجب أن لا يعطى مع مضادات H2 أو مع مضادات الحموضة. يمتص جزء قليل من الدواء إلى الدوران الجهازي. إنه دواء جيد التحمل، ولكنه يتداخل مع امتصاص أدوية أخرى حيث يرتبط بها. السوكرالفات لا يمنع حدوث القرحات المحرضة بـ NSAIDs ولا يشفي القرحات المعدية.

2. **تحت ساليسيلات البيزموث Bismuth Subsalicylate**: تشفي مستحضرات هذا المركب القرحات الهضمية بشكل فعال. وبالإضافة إلى أفعالها المضادة للمكروبات فهي تثبط فعالية الببسين، وتزيد إفراز المخاط، وتتداخل مع البروتينات السكرية في الأنسجة المخاطية المتنخرة فتغلف فوهة القرحة وتحميها.

III. الأدوية المستعملة لضبط الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية

على الرغم من أن الغثيان والإقياء قد يحدثان في حالات مختلفة (مثل داء الحركة، الحمل، أو التهاب الكبد) ويسببان دوما شعورا غير سار للمريض، إلا أن الغثيان والإقياء الناتجين عن العديد من أدوية المعالجة الكيميائية هما اللذان يتطلبان تدبيرا فعالا. يعاني حوالي 70 إلى 80% من جميع المرضى الخاضعين للعلاج الكيميائي من الغثيان أو الإقياء. العديد من العوامل تؤثر على حدوث الإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية وشدته (الشكل 7-28)، منها نوع الدواء والجرعة وطريق الإدخال وبرنامج الإعطاء، بالإضافة إلى عوامل تتعلق بالمرضى. مثلا، الشباب والنساء هم أكثر استعدادا من الرجال والمرضى الأكبر سنا، كما أن 10% إلى 40% من المرضى يصابون بالغثيان والإقياء قبيل تناول المعالجة الكيميائية (Anticipatory Vomiting). إن الإقياء لا يؤثر فقط على نوعية الحياة، ولكنه قد يؤدي أيضاً إلى رفض تناول معالجة شافية جدا بمضادات التنشؤ. أيضاً، يمكن للإقياء غير المسيطر عليه أن يسبب التجفاف واضطرابات عميقة في التوازن الاستقلابي وقلة التغذية.



الشكل 7.28
مقارنة احتمال حدوث الإقياء بين الأدوية المضادة للسرطان.

A. الآليات المطلقة للإقياء

يمتلك موضعان في جذع الدماغ أدواراً رئيسية في السبيل الانعكاسي للإقياء. إن منطقة الزناد المستقبلة الكيميائية المتوضعة في الباحة الخلفية (وهي بنية محيطة بالبطين في النهاية الذيلية للبطين الرابع) تتوضع خارج الحائل الدموي الدماغي، وبالتالي فهي تستجيب مباشرة للمنبهات الكيميائية في الدم أو السائل الدماغي الشوكي. الموضع الهام الثاني هو مركز الإقياء المتوضع في التشكل الشبكي الجانبي للبصلة، وهو ينظم الآليات الحركية للإقياء. يستجيب مركز الإقياء أيضا للمدخول الوارد من الجهاز الدهليزي، والمحيط (البلعوم والسبيل الهضمي)، وبنى جذع الدماغ والبنى القشرية. يعمل الجهاز الدهليزي بدرجة رئيسية في داء الحركة.

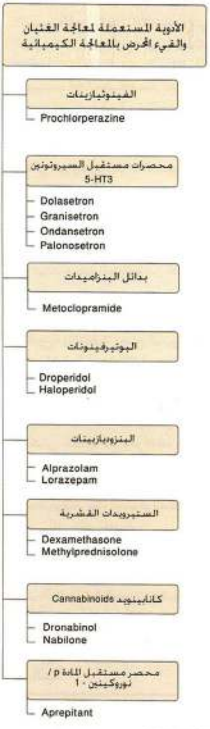
B. الأفعال المقيئة لعوامل المعالجة الكيميائية

يمكن لأدوية المعالجة الكيميائية (أو مستقلباتها) أن تفعّل على نحو مباشر منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية في البصلة أو مركز الإقياء؛ تلعب العديد من المستقبلات العصبية بما فيها مستقبل الدوبامين D2 ومستقبل السيروتونين 5-HT$_3$ دوراً حاسماً. في الغالب، يمكن للألوان أدوية المعالجة اللكيميائية أو روائحها (وحتى المنبهات المرافقة للمعالجة الكيميائية مثل جو غرفة المعالجة أو الطبيب أو الممرضة التي تعطي المعالجة) أن تفعل مراكز الدماغ العليا وتطلق الإقياء. يمكن لأدوية المعالجة الكيميائية أن تؤثر محيطياً إذ تسبب أذية في السبيل الهضمي وتطلق السيروتونين من الخلايا المحبة للكروم في مخاطية المعي الدقيق. يقوم السيروتونين بتفعيل مستقبلات 5-HT$_3$ في العصب المبهم والألياف الحشوية الواردة التي تحمل الإشارات الحسية إلى البصلة مؤدية إلى الإقياء.

C. الأدوية المضادة للإقياء

إذا أخذت بالاعتبار الآليات المعقدة التي تدخل في عملية الإقياء، فليس من المدهش أن تمثل مضادات الإقياء أنواعاً عديدة (الشكل 28-8) مختلفة الفعالية (الشكل 28-9). إن الأدوية المضادة للموسكارين ولاسيما معاكس مستقبل الموسكارين، السكوبولامين Scopolamine، ومعاكسات مستقبل H1، مثل dimenhydrinate و meclizine و cyclizine مفيدة جداً في داء الحركة، ولكنها غير فعالة ضد المواد التي تعمل مباشرة على منطقة الزناد للمستقبلات الكيميائية. تتضمن الأصناف الرئيسية للأدوية المستعملة لضبط الغثيان والإقياء الناجمين عن المعالجة الكيميائية ما يلي:

1. **فينوثيازينات Phenothiazines**: هذه المجموعة فعالة كعوامل مضادة للإقياء وتتضمن بروكلوربيرازين والثيتيبرازين، وتعمل مباشرة بحصار مستقبلات الدوبامين، وهي فعالة ضد أدوية المعالجة الكيميائية المحرضة للإقياء المنخفض إلى المعتدل (مثل فلورويوراسيل، ودوكسوروبيسين؛ الشكل 28-7). على الرغم من أن زيادة الجرعة تحسن من الفعالية المضادة للإقياء فإن التأثيرات الجانبية (هبوط ضغط الدم، والتململ) مرتبطة بالجرعة. تتضمن التفاعلات الجانبية الضائرة الأخرى أعراض خارج هرمية وتركين.
2. **حاصرات مستقبل السيروتونين 5-HT3**: تحتل الأدوية مكاناً هاماً في معالجة الإقياء المرتبط بالمعالجة الكيميائية، وتمتاز بطول مدة فعلها. إن المعاكسات النوعية لمستقبلات 5-HT3 -مثل Palonosetron و Granisetron و Ondansetron و Dolasetron - تحصر انتقائياً مستقبلات 5-HT3 في المحيط (الألياف الواردة المبهمية الحشوية) وفي الدماغ (منطقة الزناد). يمكن إعطاء هذه الأدوية كجرعة وحيدة قبل المعالجة الكيميائية (وريدياً أو فموياً) وهي فعالة ضد كل درجات


الأدوية المستعملة لمعالجة الغثيان والقيء المحرض بالمعالجة الكيميائية
الفينوثيازينات
Prochlorperazine
محصرات مستقبل السيروتونين 5-HT3
Dolasetron
Granisetron
Ondansetron
Palonosetron
بدائل البنزاميدات
Metoclopramide
البوتيرفينونات
Droperidol
Haloperidol
البنزوديازيبينات
Alprazolam
Lorazepam
الستيرويدات القشرية
Dexamethasone
Methylprednisolone
كانابينويد Cannabinoids
Dronabinol
Nabilone
محصر مستقبل المادة p / نوروكينين - 1
Aprepitant

الشكل 8.28
ملخص للأدوية المستعملة في الغثيان والإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية.

الإقيـاء المحرض علاجياً. بينت تجربة واحدة أن Ondansetron و Granisetron وَقَيَا من الإقياء عند 50% إلى 60% من المرضى المعالجين بالسـيزبلاتين. تسـتقلب هذه الأدوية بدرجة كبيرة بالكبد إلى هيدروكسـي دولاسـيترون، وهو المسـتقلب الفعال للدولاسـتيرون. لذلك يجـب ضبط هذه الأدوية عند المصابـين بقصور الكبد. يتم الإطراح عبر البول. الصداع تأثير جانبي شـائع. يمكن أن يحدث الدولاسـيترون تغيرات في تخطيط القلب الكهربائي مثل تطاول مسـافة QT، ولذلك يجب إعطاؤه بحذر عند ذوي الخطورة. هذه الأدوية مكلفة.

3. **البنزاميـدات البديلة Substituted Benzamides**: الميتوكلوبرميد هو واحد من البينزاميـدات البديلـة ذات الفعالية المضادة للإقياء، وهـو فعال جداً في جرعاته العاليـة ضد السـيزبلاتين (المحرض القوي للإقياء) حيـث يمنع الإقياء عند 30% إلى 40% من المرضى وينقصه عند الغالبية. إلا أن تأثيراته المضادة للدوبامين بما فيها التركين والإسـهال وأعراض خارج هرمية قد حدث من اسـتعماله بالجرعات العالية.

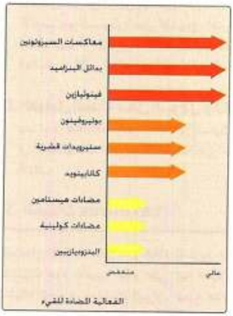
4. **بوتيروفينـون Butyrophenone**: يعمـل Droperidol و Haloperidoe علـى حصـر مسـتقبلات الدوبامين. يعد البوتيروفينون من مضـادات الإقياء معتدلة الفعالية. أما Droperidol فقد اسـتعمل على نحو شائع من أجل التركين في التنظير الهضمي والجراحة، ويشرك عادة مع الأفيونات والبنزوديازيبينات، ولكنه قد يطيل فترة QT، ويحتفظ به في الممارسـة الحالية للمرضى الذين لا يسـتجيبون بشكل كاف للأدوية الأخـرى. لقد تبين أن الجرعـة العالية من الهالوبيريدول تعـادل بفعاليتها تقريباً الجرعة العالية من الميتوكلوبراميد في الوقاية من الإقياء المحرض بالسيزبلاتين.

5. **البنزوديازبينـات Benzodiazenines**: إن الفعاليـة المضادة للإقياء للورازيبام وألبرازولام منخفضة، وقد تنجم تأثيراتهما النافعة من الخصائص المركنة والحالة للقلـق والمحدثة للنسـيان. إن هذه الخصائص نفسـها تجعل مـن البنزوديازبينات مفيدة في معالجة الإقياء الاستباقي.

6. **السـتيرويدات القشرية**: إن كلاً من الديكسـاميتازون والميثيل بريدنيزولون فعال بمفـرده ضـد الإقياء الخفيف إلى المتوسـط المحرض بالعـلاج الكيميائي. إلا أنها تستعمل بشكل أكثر شيوعاً مع أدوية أخرى. إن الآلية المضادة للإقياء غير معروفة، ولكن قد تكون متعلقة بحصار البروسـتاغلاندينات. يمكن أن تسـبب هذه الأدوية الأرق وفرط سكر الدم عند المرضى المصابين بالسكري.

7. **الكانابينويـد (مركبات القنب)**: إن مشـتقات الماريجوانا بما فيها Dronabinol و Nabilone فعالـة ضد الإقياء المعتدل المحرض بالعـلاج الكيميائي، ولكنها نادراً ما تكون الخط العلاجي الأول بسبب تأثيراتها الجانبية الخطيرة التي تشمل الانزعاج والإهلاسات والتركين والدوار وعدم التوجه. وعلى الرغم من خصائصها الذهانية فقد لا يكون لفعلها المضاد للإقياء علاقة بالدماغ، لأن الكانابينويد الصنعية التي تخلو من الفعالية الذهانية هي مضادة للإقياء.

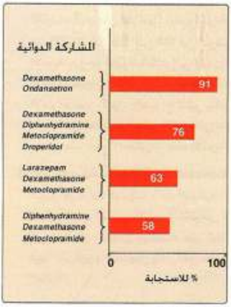
8. **حاصر المادة P / مستقبل نوركينين-1**: ينتمي Aprepitant إلى عائلة جديدة من العوامل المضادة للإقياء، ويستهدف مستقبل النوروكينين في الدماغ، ويحصر أفعال المادة الطبيعية. يعطى Aprepitant عادة فموياً مع الديكساميتازون و Palonosetron. يخضع للاستقلاب الكبد الشامل. بالسيتوكروم CYP 3A4 بدرجة رئيسية. وكما هو متوقع، يمكن أن يؤثر على اسـتقلاب الأدوية الأخرى التي تُسـتقلب بهذا الأنزيم. يمكـن لـ Aprepitant أن يحرض هذا الأنزيم، وبالتالي يؤثر في الاسـتجابات لأدوية أخرى؛ مثلاً: يمكن أن يؤدي اسـتعماله المتزامن مع الوارفارين إلى تقصير العمر



الشكل 9.28
فاعلية الأدوية المضادة للإقياء.

النصفي لمضاد التخثر. يبدو أن الإمساك والتعب من التأثيرات الجانبية الرئيسية له.

9. أنظمة المشاركة: تشرك الأدوية المضادة للإقياء غالباً من أجل زيادة من الفعالية المضادة للإقياء وإنقاص السمية (الشكل 28-10). إن الستيرويدات القشرية، وأكثرها شيوعا الديكساميثازون، تزيد الفعالية المضادة للإقياء عندما يعطى مع جرعة عالية من الميتوكلوبراميد (معاكس 5-HT3) أو الفينوثيازين أو البوتيرفينون أو الكانابينويد أو البنزوديازيبين. تعطى غالباً مضادات الهيستامين مثل دايفينهيدرامين مشركة مع جرعة عالية من الميتوكلوبراميد لتنقص من التفاعلات خارج الهرمية، أو مع الستيرويدات القشرية لتعاكس الإسهال المحرض بالميتوكلوبراميد.



الشكل 10.28
الفعالية المضادة للقي لبعض المشاركات الدوائية ضد نوب الإقياء خلال 24 ساعة الأولى من المعالجة الكيميائية السيزبلاتين.

IV. مضادات الإسهال Antidiarrheas

إن ازدياد حركية السبيل الهضمي ونقص امتصاص السوائل هما عاملان رئيسيان في الإسهال. تشمل الأدوية المضادة للإسهال: الأدوية المضادة للحركية، الأدوية الامتزازية، والأدوية المعدلة لنقل السوائل والكهارل (الشكل 28-11).

A. الأدوية المضادة للحركية

هناك دواءان يستعملان على نحو واسع للسيطرة على الإسهال: Diphenoxylate و Loperamide، وكلاهما مشابه للميبيريدين، ويمتلكان أفعالاً شبيهة بالأفيون على الأمعاء، إذ تقوم بتفعيل المستقبلات الأفيونية قبل المشبكية في الجهاز العصبي المعوي فتثبط إطلاق الأستيل كولين وتنقص الحركات التمعجية. ليس لهما فعل مسكن في الجرعات المعتادة. تتضمن التأثيرات الجانبية النعاس والمغص البطني والدوخة. ولأن هذه الأدوية يمكن أن تساهم في حدوث الكولون العرطل السمي فيجب أن لا تستعمل عند الأطفال اليافعين أو المرضى المصابين بالتهاب الكولون الشديد.

B. العوامل الامتزازية Adsorbents

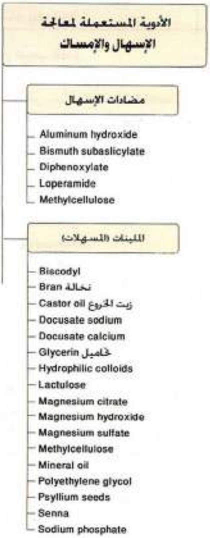
تستعمل العوامل الامتزازية مثل Bismuth subsalicylate و Methylcellulose وهيدروكسيد الألومينيوم للسيطرة على الإسهال. افترض أن هذه العوامل تعمل من خلال امتزاز الذيفانات أو الميكروبات المعوية و/أو تغليف أو حماية المخاطية المعوية. إنها أقل فعالية من الأدوية المضادة للحركية، وقد تؤثر على امتصاص أدوية أخرى.

C. العوامل المعدلة لنقل السوائل والكهارل

يستعمل Bismuth subsalicylate في إسهال المسافرين، حيث ينقص إفراز السوائل في الأمعاء. قد يكون فعلها ناجماً عن احتوائها على الساليسيلات إضافة لتأثيرها المغلف.

V. الملينات Laxatives

تستعمل الملينات على نحو شائع لتسريع حركة الطعام عبر السبيل الهضمي. يمكن تصنيف هذه الأدوية بناء على آلية فعلها إلى: مهيجات ومنبهات للأمعاء، عوامل مشكلة للحجم، وملينات البراز. جميع هذه الأدوية يمكن أن تسبب الاعتياد. أيضاً، تزيد الملينات احتمال فقدان التأثير الدوائي للمستحضرات الدوائية الفموية قليلة الامتصاص ومديدة التأثير وذات الإطلاق المديد وذلك بتسريع مرورها خلال الأمعاء. كما أنها قد تسبب اختلال التوازن الشاردي بالاستعمال المزمن.


الأدوية المستعملة لمعالجة الإسهال والإمساك
مضادات الإسهال
Aluminum hydroxide
Bismuth subaslicylate
Diphenoxylate
Loperamide
Methylcellulose
الملينات (المسهلات)
Biscodyl
Bran نخالة
Castor oil زيت الخروع
Docusate sodium
Docusate calcium
Glycerin غليسرين
Hydrophilic colloids
Lactulose
Magnesium citrate
Magnesium hydroxide
Magnesium sulfate
Methylcellulose
Mineral oil
Polyethylene glycol
Psyllium seeds
Senna
Sodium phosphate

الشكل 11.28
ملخص للأدوية المستعملة في معالجة الإسهال والإمساك.

A. المهيجات والمنبهات Irrittants And Stimulants

السنامكي هي ملين منبه شائع الاستعمال، ومادته الفعالة هي مجموعة من السينوزيدات (معقد طبيعي من غليكوزيدات الأنثراكوينون). عندما تؤخذ فمويا فإنها تسبب إفراغ الأمعاء خلال 8-10 ساعات. وتسبب أيضا إفراز الماء والشوارد إلى الأمعاء. وعند إشراكها مع docusate فإن السنامكي مفيدة في معالجة الإمساك المحرض بالأفيونات. البيزاكوديل ملين توجد منه تحاميل ومضغوطات مغلفة معويا، وهو منبه قوي للكولون ويعمل مباشرة على الألياف العصبية لمخاطية الكولون. تتضمن التأثيرات الجانبية تشنجات بطنية واحتمال حدوث الكولون الواني (ارتخاء الكولون) atonic colon مع الاستعمال المطول. يجب عدم تناول مضادات الحموضة مع المضغوطات المغلفة معويا في نفس الوقت، لأن مضاد الحموضة يسبب انحلال التغليف المعوي بشكل باكر في المعدة الذي يؤدي إلى تخريش المعدة وألم. يتوقع أن تحدث نفس التأثيرات الجانبية مع تناول الحليب ومعاكسات مستقبل H_2 و PPIs. أما زيت الخروع Castor Oil فيتفكك في المعي الدقيق إلى حمض الخروع Ricinoleic Acid وهو مهيج بشدة للمعي، ويزيد التمعجات على نحو قوي وسريع، ويجب تجنبه عند المرضى الحوامل لأنه قد ينبه التقلصات الرحمية.

B. المليِّنات المشكلة للحجم Bulking agents

الملينات المشكلة للحجم تتضمن الغروانيات المحبة للماء (من الأجزاء غير المهضومة للخضار والفواكه)، وتشكل هلامات في الأمعاء الغليظة مسببة احتباسا للماء وتوسعا في الأمعاء، وبالتالي تزيد النشاط التمعجي. تحدث أفعال مشابهة لذلك باستعمال الميثيل سيلولوز وبذور القطوناء psyllium والنخالة. يجب أن تستعمل بحذر عند المرضى الماكثين في السرير بسبب احتمال حدوث الإنسداد المعوي.

C. المليِّنات الملحية والأوسمولية

إن المسهلات الملحية مثل سترات المغنزيوم وسلفات المغنزيوم وفوسفات الصوديوم وهيدروكسيد المغنزيوم هي أملاح غير ممتصة (صواعد وهوابط) تحتبس الماء في الأمعاء بفعل الأوسمولية Osmosis، وتقوم بتوسيع الأمعاء فتزيد فعالية المعي مسببة التغوط في غضون ساعات قليلة. تستعمل المحاليل الشاردية الحاوية على بولي إيثيلن غليكول (PEG) كغسول للكولون عند تحضيره للإجراءات الشعاعية أو التنظيرية. يتوفر مسحوق PEG المعد للحل كملين بوصفة أو بدون وصفة. لاكتولوز هو سكر ثنائي نصف صنعي عد اللاكتوز Lactose ويستخدم أيضا كملين أوسمولي، ولا يمكن أن يحلمه بإنزيمات الأمعاء. الجرعات الفموية تتقوض في الكولون بواسطة الجراثيم الكولونية إلى حمض اللبن وحمض النمل وحمض الخل والتي تزيد الضغط الأوسمولي فتتراكم السوائل في الكولون الذي يتوسع نتيجة لذلك، ويؤدي ذلك إلى تشكل براز طري وحدوث التغوط.

D. مطريات البراز Stool softeners (الملينات المرطبة أو الفاعلة على السطح)

إن العوامل الفعالة سطحيا والتي تصبح مستحلبة Emulsified بالبراز تنتج برازا طريا وسهل المرور. تتضمن هذه Docusate Sodium و Docusate Calcium و Docusate Potassium، وتحتاج أياما لتصبح فعالة. ويجب عدم تناولها مع الزيت المعدني بسبب احتمال حدوث امتصاص للزيت المعدني.

E. المليِّنات المزلِّقة

يعطى الزيت المعدني وتحاميل الغليسيرين كعوامل مزلقة. إنها تسهل مرور البراز القاسي. يجب أن يؤخذ الزيت المعدني فمويا بوضعية الوقوف لتجنب استنشاقه وحدوث ذات الرئة شحمية أو شحمانية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.28. مريضة عمرها 68 عاماً لديها قصور قلبي، شخص لها سرطان مبيض. بدأت المعالجة بـ Cisplatin ولكنها أصبحت عصبية وتعاني من إقياء شديد. أي من الأدوية التالية ستكون الأكثر فعالية في معاكسة الإقياء عند هذه المريضة دون مفاقمة مشكلتها القلبية؟

A. Droperidol.
B. Dolasetron.
C. Prochlorperazine.
D. Dronabinol.
[✓ E]. Ondansetron.

الجواب E. أونданسيترون هو معاكس 5-HT$_3$ وفعال ضد الأدوية المحدثة للإقياء كالسيزبلاتين. والدولاسيترون هو من نفس التصنيف. إلا أن ميله لإحداث تأثيرات قلبية يجعله مستبعداً عند هذه المريضة. يملك Droperidol أيضاً تأثيرات على القلب وهو الآن الخط الدوائي الثاني بالمشاركة مع الأفيونات أو البنزوديازيبينات. إن التأثير المضاد للإقياء للبروكلوربيرازين والفينوثيازين و Dronabinol (وهو كانابينويد) هو الأكثر فعالية ضد الأدوية المضادة للسرطان ذات الخصائص المعتدلة إلى منخفضة في تحريضها للإقياء

2.28. امرأة عمرها 45 عاماً مصابة بكرب نفسي نتيجة طلاقها، أصبحت تشرب الكحول بشدة وعلى نحو مبالغ فيه. اشتكت من حرقة مستمرة في الفؤاد وطعم غير سار يشبه الحمض في الفم. توقع الطبيب إصابتها بمرض القلس المعدي المريئي ونصحها برفع رأس السرير بمقدار 6-8 إنشات، وأن لا تأكل لعدة ساعات من الإيواء للفراش، وباجتناب الكحول، وأكل وجبات صغيرة. عادت بعد أسبوعين وقالت بأن الأعراض تراجعت قليلاً ولكنها لا تزال موجودة، فوصف لها الطبيب ما يلي:

A. مضاد حموضة مثل هيدروكسيد الألومينيوم.
B. دايسايكلومين.
C. دواء مضاد للقلق مثل ألبرازولام.
D. إيزموبرازول.

الجواب D. من الملائم معالجة هذا المريضة بمثبط مضخة البروتون الذي سينقص إنتاج الحمض ويعزز الشفاء. قد تكون معاكسات H2 فعالة أيضاً، ولكن PPIs هي المفضلة. تنقص مضادات الحموضة من إنتاج الحمض المعدي، ولكنها قصيرة الفعل مقارنة مع PPIs ومعاكسات H2. دياسياكلومين دواء مضاد للموسكارين ينقص إنتاج الحمض، ولكنه غير فعال مثل PPIs ومعاكسات H2. قد يملك مضاد القلق فعلاً مضاداً للإقياء ولكن لا يؤثر على إنتاج الحمض

3.28. أي من العوامل التالية تتداخل مع معظم إنزيمات السيتوكروم P450 فتؤدي إلى الكثير من التداخلات الدوائية-الدوائية؟

A. Famotidine.
B. Omeprazole.
C. Cimetidine.
D. Sucrafate.
E. Ondansetron.

الجواب C. يتداخل السيميتيدين مع استقلاب العديد من الأدوية التي تستقلب بإنزيمات السيتوكروم P450. تتضمن هذه الأدوية الوارفارين، الفينيتوين، الميتوبرولول، البروبرانولول، محصرات قنوات الكالسيوم، والعديد من الأدوية الأخرى. إن الفاموتيدين معاكس آخر لمستقبلات H2 لا يملك هذه الخاصة، وكذلك الأدوية الأخرى المذكورة.

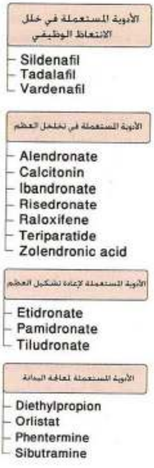
4.28. احتفل زوجان بعيد زواجهما الأربعين برحلة إلى البيرو لزيارة Macha Picchu. ونتيجة معاناة سابقة أثناء السفر فقد طلبا من الطبيب أن يصف لهما دواء مضاداً للإسهال. أي مما يلي سيكون فعالاً؟

A. Omeprazole.
B. Loperamide.
C. Famotidine.
D. Lorazepam.

الجواب B = اللوبيراميد هو الدواء الوحيد المضاد للإسهال في هذه المجموعة. الأوميبرازول هو مثبط لمضخة البروتون. الفاموتيدين هو معاكس لمستقبل H2. واللورازيبام هو بنزوديازيبين مركزي وحال للقلق

29

علاجات أخرى


الأدوية المستعملة في خلل الانتعاظ الوظيفي
Sildenafil
Tadalafil
Vardenafil
الأدوية المستعملة في تخلخل العظم
Alendronate
Calcitonin
Ibandronate
Risedronate
Raloxifene
Teriparatide
Zolendronic acid
الأدوية المستعملة لإعادة تشكيل العظم
Etidronate
Pamidronate
Tiludronate
الأدوية المستعملة لمعالجة البدانة
Diethylpropion
Orlistat
Phentermine
Sibutramine

الشكل 1.29
ملخص للأدوية المستعملة في خلل الانتعاظ الوظيفي وتخلخل العظم والبدانة.

I. الأدوية المستعملة في خلل الانتعاظ الوظيفي

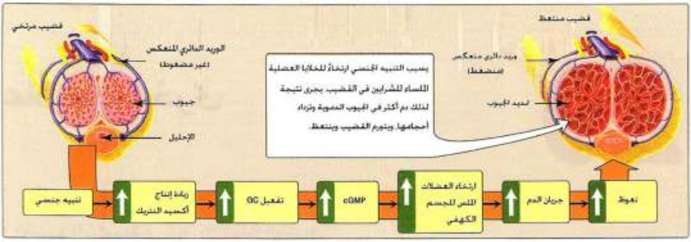
خلل الانتعاظ الوظيفي هو عدم القدرة على المحافظة على الانتعاظ القضيبي من أجل الأداء الناجح للنشاط الجنسي، وله أسباب عضوية ونفسية كثيرة. تتضمن الداء الوعائي والسكري والأدوية والاكتئاب، وقد يكون تاليًا للجراحة على البروستات. يُقدَّر أن خلل الانتعاظ الوظيفي يصيب أكثر من ثلاثين مليون رجل في الولايات المتحدة. العلاجات السابقة تضمنت الغرسات Implants القضيبية، الحقن Alprostadil داخل القضيب لـ Alprostadil، والتحاميل داخل الإحليل لـ Alprostadil. ونظراً لنجاعة مثبطات الفسفو داي إستيراز (PDE) الفموية وسهولة استعمالها وسلامتها فإنها تعتبر الخط العلاجي الأول الآن عند الرجال. تمت الموافقة على ثلاثة مثبطات PDE-5 لتستعمل في معالجة خلل الانتعاظ الوظيفي: Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil.

A. مثبطات الفسفودياستيراز-5

جميع المثبطات الثلاثة متعادلة من حيث فعاليتها في معالجة خلل الانتعاظ الوظيفي، كما أن تأثيراتها الجانبية متشابهة، ولكنها تختلف في مدة فعلها. كما يختلف تأثير الطعام على سرعة امتصاص كل منها.

1. **آلية النعوظ القضيبي:** ينتج عن التنبيه الجنسي ازدياد في ارتخاء العضلات الملساء في الجسم الكهفي، فيزداد جريان الدم (الشكل 29-2). هذه الاستجابة يتوسطها أول أكسيد الآزوت (NO) الذي يفعل الغوانيليل الحلقي الذي يسبب تشكيل يفعل cGMP من GTP. يؤدي cGMP إلى ارتخاء العضلات الملساء من خلال إنقاصه لتركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية. يتم التحكم بمدة فعل النيكليوتيدات الحلقية بواسطة فعل الفسفو داي إستراز. تم تمييز 11 نظيرا إنزيميا من PDE. يثبط Sidenafil و Vardenfil و Tadalafil النظير PDE-5 المسؤول عن تقويض cGMP في الجسم الكهفي. تعمل مثبطات PDE-5 على زيادة جريان الدم في الجسم الكهفي في أي مستوى من التنبيه الجنسي (الشكل 29-3). لا تمتلك مثبطات PDE-5 بالجرعات الموصى بها أي تأثير في غياب المنبه الجنسي. تستطب مثبطات الفسفو داي إستيراز-5 لمعالجة خلل النعوظ الوظيفي الناجم عن أسباب عضوية أو نفسية.

2. **الحرائك الدوائية:** يمتلك Sildenafil و Vardenafil حرائك دوائية متشابهة. كلا الدواءان يعطى قبل ساعة تقريبا من النشاط الجنسي، حيث يلاحظ تعزيز الانتصاب حتى أربع ساعات بعد الإعطاء، ولذلك فإن إعطاء Sildenafil و Vardenafil يجب أن يؤقت بحيث يحدث النشاط الجنسي خلال ساعة إلى أربع


قضيب مرتخي
الوريد الدائري المنعكس (غير مضغوط)
جيوب
الإحليل
بسبب التنبيه الجنسي ارتخاءٌ للخلايا العضلية الملساء للشرايين في القضيب. يجري نتيجة لذلك دم أكثر في الجيوب الجسوية وتزداد أحجامها. ويتورم القضيب وينتعظ.
قضيب منتعظ
وريد دائري منعكس (منضغط)
امتداد الجيوب
تنبيه جنسي
زيادة إنتاج أكسيد النتريك
تفعيل GC
cGMP
ارتخاء العضلات اللس للجسم الكهفي
جريان الدم
نعوظ

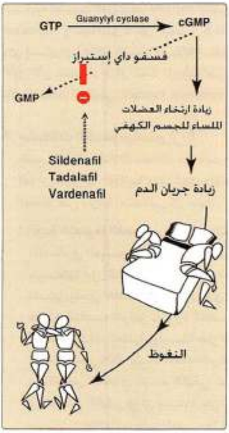
الشكل 2.29

آلية الانتعاظ القضيبي. cGMP = غوازين أحادي الفوسفات. GC = أنزيم الغوانيليل الحلقي.

ساعات بعده. يتأخر امتصاص كلا الدواءين مع تناول بالطعام، ولا سيما الوجبات الغنية بالدسم. وعلى العكس، يمتلك Tadalafil بدء فعل أبطأ (الشكل 29-4) ولكنه ذو عمر نصفي أطول (حوالي 18 ساعة) ويؤدي إلى تعزيز النعوظ حتى 36 ساعة على الأقل، كما أن امتصاصه لا يتأثر بالطعام. إن توقيت النشاط الجنسي ليس مهماً في Tadalafil وذلك بسبب طول مدة فعله. تستقلب الأدوية الثلاثة المثبطة للفوسفو داي إستيراز5 بإنزيم P450 3A4 (CYP3A4). ينصح بضبط الجرعة عند المصابين باعتلال في الوظيفة الكبدية.

3. **التأثيرات الضائرة:** التأثيرات الضائرة الأكثر تواتراً لمثبطات PDE هي الصداع، البيغ flushing، عسرة الهضم، والاحتقان الأنفي. وهذه التأثيرات خفيفة عموماً، ومن النادر أن يوقف الرجال المصابون بخلل الانتعاظ الوظيفي المعالجة بسبب هذه التأثيرات الجانبية. يحدث اضطراب في رؤية الألوان (فقدان تمييز الأزرق/الأخضر) بالـ Sildenafil، ربما بسبب تثبيط PDE-6 (الموجود في الشبكية، الذي يعد هاماً في رؤية الألوان). يبدو أن Tadalafil لا يسبب اضطراباً في PDE-6 وحدوث التغيرات في رؤية اللون أمر نادر مع هذه الدواء. يبدو أن حدوث هذه التفاعلات معتمد على الجرعة. ونظراً لوجود خطورة قلبية متأصلة مرافقة للنشاط الجنسي فينصح توخي الحذر عند تناول PDE-5 لدى المرضى الذين لهم قصة مرض قلبي وعائي أو الذين لديهم خطورة عالية له. ويجب أن لا تستعمل مثبطات PDE-5 أكثر من مرة واحدة يومياً.

4. **التداخلات الدوائية:** بسبب قدرة مثبطات PDE على تقوية فعالية أكسيد النتريك (NO·)، فإن استعمالها عند المرضى الذين يتناولون أي شكل من النترات العضوية هو مضاد استطباب. إن مثبطات PDE-5 قد تسبب تأثيراً إضافياً خافضاً للضغط عندما تستعمل عند المرضى الذين يتناولون معاكسات ألفا الأدرينية (التي تستعمل لتخفيف الأعراض المرافقة بفرط التصنع البروستاتي السليم). إن مشاركة مثبطات PDE-5 مع معاكسات ألفا الأدرينية يجب أن تكون بحذر، وإذا طبقت فيجب أن يوضع المرضى على جرعة ثابتة من معاكس ألفا الأدريني قبل بدء مثبط PDE-5، ويجب البدء بجرعة منخفضة من PDE-5. قد يتطلب الأمر تخفيض جرعات مثبطات PDE-5 بوجود مثبطات قوية لـ CYP3A4، كمثبطات البروتياز، والكلاريثرومايسين، والإريثرومايسين.


GTP
Guanylyl cyclase
cGMP
فسفو داي إستيراز
GMP
زيادة ارتخاء العضلات الملساء للجسم الكهفي
Sildenafil
Tadalafil
Vardenafil
زيادة جريان الدم
النعوظ

الشكل 3.29

تأثير مثبطات الفسفو داي إستيراز على مستويات غوانيزين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) في العضلات الملس للجسم الكهفي. GTP = غوانوزين ثلاثي الفسفات.

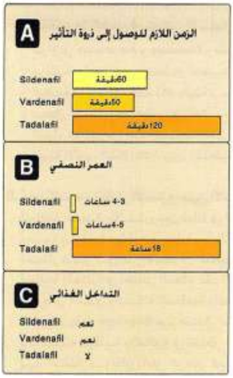
II. الأدوية المستعملة في تخلخل العظم

تخلخل العظم هو حالة من الهشاشة الهيكلية نتيجة الفقدان المترقي للكتلة العظمية. يحدث عند المسنين من كلا الجنسين، ولكنه أكثر وضوحاً عند النساء بعد الإياس. يتميز تخلخل العظم بكسور عظمية متكررة تعد السبب الرئيسي للعجز عند المسنين. الإستراتيجيات اللادوائية التي تنقص فقد العظم عند النساء بعد الإياس تتضمن نظاماً غذائياً غنياً بالكالسيوم والفيتامين D، وتمارين تحميل الوزن، وإيقاف التدخين. بالإضافة لذلك، فإن المرضى الذين لديهم اختطار للإصابة بتخلخل العظم يتوجب عليهم اجتناب الأدوية التي تزيد الفقد العظمي، مثل الستيرويدات القشرية السكرية. يظهر الشكل 29-5 التغيرات العظمية الشكلية المشاهدة في تخلخل العظم.

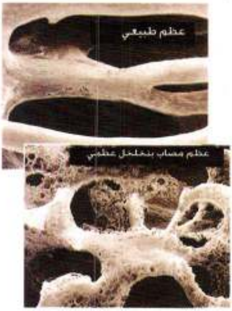
Bisphosphonates .A

إنها مشابهات للبيروفسفات وتتضمن Etidronate و Risedronate و Alendronate و Ibandronate و Pamidronate و Tiludronate و Zoledronic acid حيث تشكل مجموعة دوائية هامة تستعمل في معالجة اضطرابات عود التشكل العظمي، مثل تخلخل العظم وداء باجيت، بالإضافة إلى معالجة النقائل العظمية وفرط كلس الدم المرافق للخباثة. إضافة لذلك تمت الموافقة على استعمال Alendronate و Risedronate للوقاية من تخلخل العظم، وعلى استعمال Zoledronic acid لمعالجة تخلخل العظم بعد الأياس. تنقص البيسفوسفونات الثنائية من الارتشاف العظمي بكاسرات العظم عن طريق عدة آليات: 1) تثبيط مضخة البروتون الكاسرة للعظم الضرورية لانحلال الهيدروكسي أباتايت، 2) إنقاص تشكل/تفعيل كاسرات العظم، 3) ازدياد الموت الخلوي المبرمج لكاسرات العظم (الموت الخلوي المبرمج)، و 4) تثبيط سبيل التصنيع الحيوي للكوليستيرول الضروري لوظيفة كاسرات العظم. قد تختلف الأهمية النسبية لهذه الآليات بين مركبات البيسفوسفونات. ينتج عن نقص الارتشاف العظمي لكاسرات العظم زيادة صغيرة ولكنها هامة في الكتلة العظمية للمصابين بتخلخل العظم، وذلك لأن البانيات المشكلة للعظم غير مثبّطة. تستمر التأثيرات المفيدة لـ Alendronate لعدة سنوات (الشكل 29-6)، ولكن إيقاف تناوله يؤدي إلى فقدان تدريجي لتأثيراته. تؤدي المعالجة بالبيسفوسفونات إلى تناقص اختطار الكسر العظمي عند المصابين بتخلخل العظم. البيسفوفسونات هي العلاج المفضل للوقاية والعلاج في تخلخل العظم بعد الإياس.

1. **الحرائك الدوائية**: إن Alendronate و Risedronate و Ibandronate فعالة عن طريق الفم، بالرغم من أنه يمتص أقل من 1% من الجرعة المتناولة. يمكن إعطاء Alendronate و Risedronate مرة واحدة يومياً أو أسبوعياً، بينما يعطى Ibandronate مرة واحدة شهرياً. يتداخل الطعام بشكل هام مع الامتصاص. يجب أن تعطى البيسفوسفونات مع 6-8 أونصات من الماء (1 أونصة = 480 غ) قبل 30 دقيقة (60 دقيقة لـ Ibandronate) على الأقل من تناول الفطور أو أدوية أخرى. يتم تصفية البيسفوسفونات بسرعة من البلازما، بدرجة رئيسية من خلال ارتباطها الشره مع هيدروكسي أباتايت المعدن العظمي. وحالما ترتبط بالعظم، تتم تصفيتها خلال أشهر إلى سنوات، وتطرح من الجسم عن طريق التصفية الكلوية، ويجب أن لا تعطى البيسفوسفونات للأشخاص المصابين قصور شديد في وظيفة الكلية. وبالنسبة للمرضى الذين لا يتحملون البيسفوسفونات الفموية، فإن البديل هو Ibandronate أو Zoledronic acid. يعطى Ibandronate وريدياً مرة كل 3 أشهر، بينما يعطى Zoledronic acid مرة سنوياً.



الشكل 4.29
بعض خصائص مثبطات الفسفوداي إستيراز. التداخل الغذائي: تأخر الزمن لوصول الدواء لذروة التأثير عندما يعطى مع طعام غني بالدسم.



الشكل 5.29
التغيرات الشكليائية (المورفولوجية) المشاهدة في تخلخل العظم.

2. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن الإسهال، والألم البطني، والألم العضلي الهيكلي. تترافق Alendronate و Etidronate و Risedronate بحدوث التهاب المري وتقرحات مريئية. ولتخفيض اختطار التخريش المريئي يجب أن يبقى المرضى بوضعية الوقوف لمدة 30 دقيقة (60 دقيقة لـ Ibandronate) على الأقل بعد تناول الدواء. سجل حدوث تنخر عظمي في الفك مع استعمال البيسفوسفونات. Etidronate هو الدواء الوحيد من هذه المجموعة الذي يسبب تلين العظم بعد المعالجة المستمرة طويلة الأمد. الشكل 29-7 يبين الفاعلية النسبية للبيسفوسفونات.

B. معدلات مستقبل الإستروجين الانتقائية (SERMs)

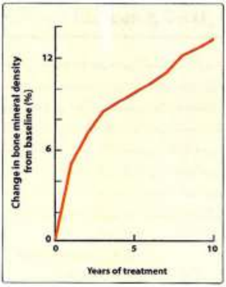
المعالجة المعيضة بالإستروجين فعالة في الوقاية من فقدان العظم بعد سن الإياس. وعندما يُبتدأ بها مباشرة في بداية سن الإياس، فإنها تقي من تخلخل العظم وتنقص اختطار كسر الورك. (لاحظ أن المعالجة بالإستروجين مع البروجسترون لم تعد المعالجة المختارة في تخلخل العظام عند النساء في سن الإياس بسبب زيادة اختطار سرطان الثدي والسكتة الدماغية والصمة الخثرية الوريدية والداء الإكليلي.) الرالوكسيفين Raloxifene هو معدل انتقائي لمستقبل الإستروجين وقد سُمح باستعماله للوقاية والمعالجة في تخلخل العظم، إنه يزيد الكثافة العظمية دون أن يزيد اختطار سرطان باطن الرحم، كما أنه ينقص اختطار سرطان الثدي الغازي. يعتبر الرالوكسيفين البديل الأول في تخلخل العظم بعد الإياس عند النساء اللواتي لا يتحملن البيسفوسفونات. ينقص الرالوكسيفين التراكيز المصلية لكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL)، ويبدو أن اختطار الانصمام الخثاري الوريدي مماثل لذلك الذي للإستروجين. التأثيرات الضائرة الأخرى تتضمن هبات ساخنة وتشنجات في الساق.

C. كالسيتونين Calcitonin

هو سالمون كالسيتونين، يعطى داخل الأنف، وهو فعال وجيد التحمل في معالجة تخلخل العظم بعد الإياس. وهو ينقص ارتشاف العظم، ولكنه أقل فعالية من البيسفوسفونات. ينفرد الكالسيتونين بخاصية تخفيف الألم المرافق للكسر الناجم عن تخلخل العظم، ولذلك، فقد يكون مفيداً عند المرضى الذين عانوا مؤخراً من كسر فقري. التأثيرات الضائرة للمستحضرات داخل الأنف تتضمن التهاب الأنف وأعراضاً أنفية أخرى. المستحضر الخلالي للكالسيتونين متوفر للحقن العضلي أو تحت الجلد، ولكنه قليلاً ما يستخدم في معالجة تخلخل العظم. لوحظ حدوث مقاومة لتأثيرات الكالسيتونين مع الاستعمال طويل الأمد عند مرضى داء باجيت.

D. Teriparatide

هو شدفة مؤشبة من الهرمون الدريقي البشري (PTH) ويعطى تحت الجلد لمعالجة تخلخل العظم. يؤدي الإعطاء المستمر للهرمون الدريقي إلى تحلل العظم، ولكن عندما يعطى تحت الجلد مرة يومياً فإن تشكيل العظم هو التأثير المسيطر. إنه يزيد كثافة العظم الشوكي وينقص اختطار كسر الفقرات. Teriparatide هو أول معالجة سُمح بها لمعالجة تخلخل العظم عن طريق تنبيه تشكيل العظم. الأدوية الأخرى المسموح بها لهذا الاستطباب تثبط ارتشاف العظم. إنها أيضاً فعالة في معالجة تخلخل العظم المحرض بالقشرانيات السكرية. لقد ترافق استعمال Teriparatide مع زيادة اختطار الساركوما العظمية عند الجرذان. إن سلامة وفعالية استعمال هذا الدواء لأكثر من 24 شهراً لم يتم تقييمها. يجب أن يحتفظ بهذا الدواء للمرضى ذوي الاختطار العالي لحدوث الكسور أو الذين لا يتحملون أدوية تخلخل العظام الأخرى.



الشكل 6.29
تأثير المعالجة بالـ Aldronate على كثافة تمعدن العظم في العمود القطني.

البيسفوسفونات	الفعالية المضادة للارتشاف العظمي
Etidronate	1
Pamidronate	100
Alendronate	1,000
Risedronate	5,000
Ibandronate	10,000
Zoledronic acid	10,0000

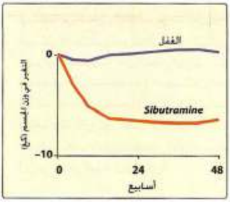
الشكل 7.29
الفعالية المضادة للارتشاف العظمي لبعض البيسفوسفونات.

III. الأدوية المستعملة في معالجة البدانة

ثمة صنفان من الأدوية يستعملان لمعالجة البدانة: المقمهات Anorexiants (كابتات الشهية) Phentermine و Diethylpropion و Sibutramine، ومثبط الليباز Orlistat. يستطب كل من Phentermine و Diethylpropion للتدبير قصير الأمد للبدانة. يستعمل Sibutramine و Orlistat لمدة سنتين وأربع سنوات على التوالي.

A. Phentermine و Diethylpropion و Sibutramine

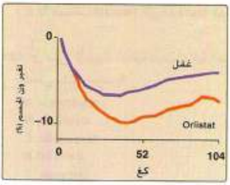
يؤثر Phentermine من خلال زيادة تحرير النورإيبينيفرين والدوبامين من النهايات العصبية ومن خلال تثبيط استرداد هذه النواقل العصبية وبالتالي زيادة مستوياتها في الدماغ. Diethylpropion له تأثيرات مشابهة على النورإيبينيفرين. Sibutramine يثبط الاسترداد المركزي للسيروتونين والنورإيبينيفرين، ولدرجة أقل، الدوبامين. وخلافا للأدوية الأخرى، فإن Sibutramine لا يسبب تحرير النواقل العصبية. يبين الشكل 29-8 تأثيرات المعالجة بـ Sibutramine.



الشكل 8.29
تأثير المعالجة بالسيبيوترامين على وزن الجسم.

1. **الحرائك الدوائية:** المعلومات المتوفرة حول الحرائك الدوائية لـ Phentermine محدودة. تعتمد مدة الفعالية على المستحضر، ويطرح بشكل رئيسي عبر الكلية. يمتص Diethylpropion بسرعة ويخضع لاستقلاب المرور الأولي، وكثير من المستقلبات تكون فعالة، ويطرح هو ومستقلباته في الكلية بشكل رئيسي، أما العمر النصفي للمستقلبات فهو 4-8 ساعات. يخضع السيبيروترامين لنزع الميثيل بالمرور الأولي ليتحول إلى مستقلبات فعالة هي المسؤولة بشكل رئيسي عن تأثيراته الدوائية، ثم تخضع لتحول حيوي فيما بعد في الكبد، وتطرح على نحو رئيسي في البول، وعمرها النصفي حوالي 15 ساعة.

2. **التأثيرات الضائرة وموانع الاستعمال:** جميع مثبطات الشهية مصنفة في الجدول الرابع IV (من حيث مسؤوليتها عن الاعتماد وإساءة الاستعمال المعاقرة). من المشاكل الشائعة للاستعمال: جفاف الفم والصداع والأرق والإمساك. قد تزداد سرعة القلب وضغط الدم، ويجب تجنب هذه الأدوية عند المرضى الذين لديهم سوابق أي من ارتفاع الضغط أو الداء القلبي الوعائي أو اللانظميات أو قصور القلب الاحتقاني أو السكتة. كذلك، فإن استعمال Phentermine يترافق مع الداء القلبي اضطرابات الصمامات القلبية وارتفاع الضغط الرئوي. يجب تجنب الاستعمال المتزامن لمثبطات الشهية مع مثبطات مونوأمين أوكسيداز. يجب تجنب استعمال السيبوترامين عند المرضى الذين يتناولون مثبطات السيروتونين الانتقائية مثل Fluoxetine ومقلدات السيروتونين من أجل الشقيقة مثل السوماتريبتان Sumatriptan إضافة إلى الليثيوم والديكستروميثورفان أو البنتازوسين. قد تحدث تداخلات دوائية عندما يعطى السيبوترامين مع أدوية تثبط السيتروكروم CYP3A4 مثل الكيتوكونازول والإريثرومايسين والسيميتدين. الأهمية السريرية لهذه التداخلات غير معروفة.



الشكل 9.29
تأثير Orlistat على وزن الجسم.

B. Orlistat

أورليستات هو الدواء الأول من صنف جديد من الأدوية المضادة السمنة المعروفة باسم مثبطات الليباز. الأورليستات هو إستر حمض البنتانويك ويثبط الليباز المعدي والبنكرياسي، فينقص تحلل الدسم الطعامية إلى جزيئات أصغر يمكن امتصاصها. امتصاص الدسم ينقص حوالي 30%. إن فقدان الحريرات هو السبب الرئيسي لفقدان الوزن، ولكن التأثيرات الهضمية الضائرة المرافقة للدواء قد تساهم أيضا

في إنقــاص تنــاول الطعام. يؤخذ الأورليســتات ثلاثة مرات يومياً مــع الطعام. يبدي الشــكل 29-9 تأثيرات المعالجة به. التأثيرات الضائرة الأكثر شــيوعا المرافقة له هي أعــراض هضميــة مثل التبقع الزيتي، تطبل البطن، إلحاح بــرازي، وازدياد التغوط. يتداخــل الأورليســتات مع امتصــاص الفيتامينــات الذوابة بالدســم والبيتاكاروتين، ولذلك يجب أن ينصح المرضى بتناول مستحضرات تحتوي الفيتامينات A و D و E و K وأيضاً بيتا كاروتين. يجب أن لا يؤخذ المستحضر الفيتاميني خلال ساعتين من تناول الأورليســتات. يمنع استعمال الأورليســتات عند المصابين بمتلازمة سوء الامتصاص المزمن أو الركودة الصفراوية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.29 رجل عمره 66 عاماً يشــتكي من نقص الرغبة الجنســية وصعوبة المحافظة علــى النعوظ، ويرغب باســتعمال دواء يعيد له الوظيفة الجنســية، وخصوصاً حول الحاجة لتوقيت المعالجة قبل النشــاط الجنســي. أي مــن الخيــارات العلاجية التالية تســتطب عند هذا المريض؟

A. يستطب Sildenafil بسبب طول مدة فعله.
B. يستطب Vardenafil لأن امتصاصه لا يتأثر بالطعام.
C. يستطب Vardenafil بسبب أن امتصاصها لا يتأثر بالطعام.
D. يستطب Tadalafil لأن مدة فعله قصيرة.
E. لا تستطب Tadalafil لأن مدة فعله قصيرة.

الجــواب C. يمتلك Tadalafil بدء فعل بطــيءK ولكن عمره النصفي أطول (حوالي 18 ســاعة) فيؤدي إلى تعزيز الوظيفة الانتعاظية حتى 36 ساعة. إن توقيت النشــاط الجنســي أقل اهمية مع TADALAFIL بســبب مدة تأثيره الطولة.

2.29 أي مــن الأدويــة التالية تسبب تليناً عظمياً وألمــاً عظمياً عندما تعطي بشكل مزمن؟

A. Risedronate.
B. Calcitonin.
C. Teriparatide.
D. Calcitriol.
E. Etidronate.

الجواب E. إن البيسفســفونات القديمة مثل Etirdronte ليســت مثبطات قوية لنشاط كاسرات العظم كما هي العوامل الجديدة. إن المعالجة المديدة بـ Etirdronte تتداخل أيضاً مع نشاط الخلايا الكاسرة للعظم مما يؤدي إلى تشوه عظمي وألم. لا تسبب الأدوية الأخرى هذه المشكلة.

3.29 ذكر عمره 58 عاماً، يعالج بشــكل فعال من أجل داء باجيت منذ حوالي ســتة أشــهر. الآن، بدأ يعاني من ألم عظمي مجدداً ويبين التصوير الشعاعي ترقي المرض. أي من الأدوية التالية هي الأكثر احتمالاً لأن ينجم عنها فشل المعالجة هذا؟

A. Alendronate.
B. Calcitonin.
C. Dihydrotachysterol.
D. Ergocalciferol.
E. Raloxfene.

الجواب B. يمكن معالجة داء باجيت بشــكل فعال إما بالبيسفســفونات أو الكالســيتونين. مع المعالجة بالكالســيتونين يمكــن أن يحدث تحمل لفعل الهرمون عندما يعطى على نحو مستمر لفترة مطلوبة. إن الأدوية الأخرى غير فعالة في معالجة داء باجيت.

الفصل VII

أدوية المعالجة الكيميائية

30

مبادئ المعالجة المضادة للمكروبات

I. نظرة عامة

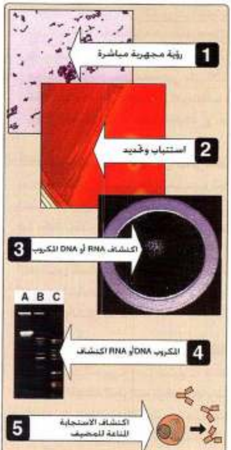
تعتمد المعالجة المضادة للمكروبات على الاختلافات الكيميائية الحيوية الموجودة بين الأحياء الدقيقة والإنسان. إن الأدوية المضادة للأحياء الدقيقة (المضادات الحيوية) فعالة في معالجة الأخماج نتيجة لسميتها الانتقائية للأحياء الدقيقة؛ أي أنها تمتلك القدرة على أذية أو قتل الأحياء الدقيقة الغازية بدون إيذاء خلايا المضيف. إن السمية الانتقائية نسبية في معظم الحالات وليست مطلقة، فتتطلب بذلك ضبطاً دقيقاً لتركيز الدواء من أجل مهاجمة العضوية الدقيقة وفي نفس الوقت يحتملها قبل المضيف.

II. انتقاء العوامل المضادة للأحياء الدقيقة

يتطلب انتقاء العامل المضاد الأكثر ملاءمة معرفة: 1) هوية المتعضية، 2) حساسيتها لعامل معين، 3) موضع الخمج، 4) عوامل تتعلق بالمريض، 5) سلامة العامل و 6) كلفة المعالجة. يتطلب بعض المصابين ذوي الحالة الحرجة معالجة تجريبية — حيث تعطى الأدوية على نحو فوري قبل تحديد الجرثوم واختبار الحساسية.

A. تحديد المتعضية الخامجة

إن تحديد المتعضية أمر هاماً في اختيار الدواء الملائم. يمكن أن يوضع أحياناً تقييم سريع لطبيعة العامل المرض على أساس تلوين غرام، الذي يفيد بشكل خاص في تحديد الميزات الشكلية للجرثوم في سوائل الجسم التي تكون عقيمة في الحالة الطبيعية (السائل الدماغي الشوكي، سائل الجنب، السائل المفصلي، السائل حول البريتوان، والبول). عموماً، من الضروري زرع المتعضية الخامجة من أجل الوصول للتشخيص النهائي وتحديد حساسية الجرثوم للمضادات. ولذلك، فمن الضروري الحصول على عينة للزرع من المتعضية قبل البدء بالمعالجة. قد يتطلب التحديد الأكيد للمتعضية الخامجة توفر تقنيات مخبرية أخرى مثل كشف المستضدات الجرثومية أو DNA أو RNA الجرثومي، أو كشف الاستجابة الالتهابية أو الاستجابة المناعية للمضيف تجاه الجراثيم (الشكل 30-1).



الشكل 1.30
بعض التقنيات المخبرية المفيدة في تشخيص الأمراض الخمجية.

B. المعالجة التجريبية قبل تحديد العامل المرض

في الظـروف المثاليـة، يتم اختيـار المضاد الحيوي لمعالجة الخمج بعـد تحديد العامل المرض ومعرفة حساسيته الدوائيـة. ولكن تأخراً كهذا في المعالجة عند مريض ذي وضع حرج قد يكون مميتاً، إذ تستطب المعالجة التجريبية لديه فوراً.

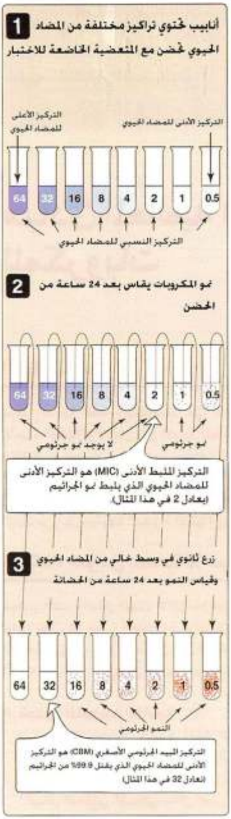
1. **التوقيـت:** المعالجة الفوريـة ضرورية عند المرضى المصابـين بخمج حاد مجهول السـبب - مثلاً، مريض لديه نقص العدلات (نقص عدد الكريات البيض العدلة، مما يهيئ للخمج)، أو مريض لديه صداع شديد وصلابة عنق وحساسية للأضواء السـاطعة (أعـراض مميزة لالتهاب السـحايا). يُبتدأ بالمعالجـة بعد أخذ عينات للتحليل المخبري وقبل الحصول على نتائج الزرع.

2. **انتقـاء الـدواء:** إن اختيار الـدواء في غياب معطيات التحسـس يعتمد على مكان الخمج والقصة المرضية (مثلاً، ما إذا كان الخمج مشـفوياً أو مكتسـباً في المجتمع، وما إذا كان المريض ناقص المناعة، بالإضافة إلى سـجل سـفر المريض وعمره). قـد تتطلب الحالـة في البداية معالجة واسـعة الطيف من أجـل الأخماج الخطيرة وذلـك عندمـا تكون هوية العامـل المرض مجهولة، أو عندمـا يكون مكان الخمج معرضـاً للإصابـة بجراثيم متعـددة. إن الارتبـاط بين عوامـل ممرضة وحدوث أخمـاج في حالات سـريرية معينة يمكن أن يسـاعد في اختيار الأدويـة. فمثلاً، إن المكورات إيجابية الغرام الموجودة في السائل الدماغي الشوكي عند الوليد من غير المحتمـل أن تكون من المكـورات العقدية الرئوية ولكنها غالباً من المكورات العقدية القاطعة للدر Streptococcus agalactiae (المجموعة B) التي تتحسس على البنسلين G، وعلى العكس من ذلك، فإن المكورات إيجابية الغرام في السـائل الشـوكي عند مريض عمره أربعون عاماً هي على الأغلب مكورات رئوية، وهذه المتعضية كثيراً ما تكون مقاومة على البنسلين G وتتطلب معالجة بالجيل الثالث من السـيفالوسبورين (مثل cefotaxime أو ceftriaxone) أو Vancomycin.

C. تحديد حساسية العوامل الممرضة تجاه المضادات الحيوية

بعد زرع العامل الممرض فإن تحسسـه تجاه مضادات حيوية معينة يسـاعد في اختيار المضاد الحيوي. بعض العوامل الممرضة كالعقديات المقيحة والنيسيريات السحائية لها عادة نماذج متوقعة من التحسـس لمضادات حيوية محددة. أما معظم العصيات سـلبية الغرام والمكـورات المعوية وأنـواع المنقوديات فتبدي نماذج غـير متوقعة من التحسـس لمضادات حيوية متنوعة، وتتطلب اختبار إجراء التحسـس لتحديد المضاد الحيـوي المناسـب. يمكن تحديد التركيز الأدنـى المثبط أو القاتل للـدواء من خلال التجربة (الشكل 30-2).

1. **«الأدويـة المثبطـة للجرثـوم» في مقابـل «الأدويـة المبيدة للجرثـوم»:** تصنف المضـادات الحيويـة إمـا كمثبطـة bacteriostatic أو مبيدة للجراثيـم bactericidal. الأدوية المثبطة للجراثيم توقف نمو وتناسـخ الجراثيم في مسـتويات مصلية يمكن الوصـول إليها عند المريض، فتحدد بذلك من انتشـار الخمـج بينما يقوم الجهاز المناعي للجسم بمهاجمة وإيقاف العوامل الممرضة والتخلص منها. إذا أزيل الدواء قبل أن يقوم الجهاز المناعي بكسـح العوامل الممرضة، فقد تبقى في الجسـم عوامل ممرضة وتبدأ دورة ثانية من الخمج. أما الأدوية المبيدة للجراثيم فتقتل الجراثيم بالمستويات المصلية التي يمكن تحقيقها عند المريض. وبسبب فعلها المضاد الحيوي الأكثر هجومية فإنها تعتبر غالباً الأدوية مختارة عند المرضى ذوي الحالة الحرجة.


1
أنابيب تحتوي تراكيز مختلفة من المضاد الحيوي تحضن مع المتعضية الخاضعة للاختبار
التركيز الأعلى للمضاد الحيوي
التركيز الأدنى للمضاد الحيوي
64
32
16
8
4
2
1
0.5
التركيز النسبي للمضاد الحيوي
2
نمو المكروبات يقاس بعد 24 ساعة من الحضن
لا يوجد نمو جرثومي
نمو جرثومي
التركيز المثبط الأدنى (MIC) هو التركيز الأدنى للمضاد الحيوي الذي يثبط نمو الجراثيم (يعادل 2 في هذا المثال)
3
زرع ثانوي في وسط خالي من المضاد الحيوي وقياس النمو بعد 24 ساعة من الحضانة
النمو الجرثومي
التركيز المبيد الجرثومي الأصغري (CBM) هو التركيز الأدنى للمضاد الحيوي الذي يقتل 99.9% من الجراثيم (المعادل 32 في هذا المثال)

الشكل 2.30

تحديد التركيز المثبط الأدنى (MIC) والتركيز المبيد الأدنى (MBC) للمضاد الحيوي.

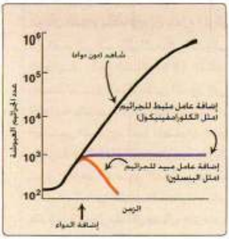
يبدي الشكل 30-3 تجربة مخبرية حيث يتوقف النمو الجرثومي بإضافة عامل مثبط للجراثيم. لاحظ بقاء جراثيم حية حتى بوجود الدواء المثبط للجراثيم. وعلى العكس من ذلك فإن إضافة مبيد للجرثوم تؤدي إلى قتله، فينقص العدد الإجمالي للجراثيم. ومع أن هذا التصنيف عملي، إلا أنه قد يكون مبسطاً جداً، لأن من الممكن للمضاد الحيوي أن يكون مثبطاً لعامل ممرض، ومبيداً لعامل ممرض آخر. مثلاً، الكلورامفينيكول يثبط العصيات سلبية الغرام، ويبيد المتعضيات الأخرى مثل المكورات الرئوية.

2. **التركيز المثبط الأدنى (MIC)**: لتحديد التركيز المثبط الأدنى (MIC) يتم تحضير أنابيب تحتوي عينات ممدة متسلسلة من المضاد الحيوي ويوضع فيها العامل الممرض المراد اختبار تحسسه (الشكل 30-2). تحضن الأنابيب وتتم مراقبتها لتحديد التركيز المثبط الأدنى - وهو التركيز الأخفض من المضاد الحيوي الذي يثبط النمو الجرثومي. للحصول على معالجة فعالة مضادة للميكروبات يجب أن يكون تركيز المضاد الحيوي الذي يمكن تحقيقه سريرياً في سوائل الجسم أكبر من التركيز المثبط الأدنى. [لاحظ أن هذه المقايسة تتم الآن على نحو تلقائي باستعمال شرائح المعايرة المجهرية.]

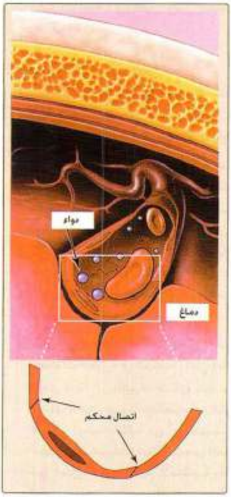
3. **التركيز المبيد الأدنى للجرثوم**: تحدد هذه المقايسة الكمية التركيز الأدنى للمضاد الحيوي الذي يقتل الجراثيم التي تخضع للاستقصاء. الأنابيب التي لا تبدي أي نمو في مقايسة التركيز المبيد الأدنى يعاد زرعها في أوساط خالية من المضاد الحيوي. إن التركيز المبيد الأدنى للجرثوم هو أدنى تركيز للمضاد الحيوي ينتج عنه تناقص 99.9% من تعداد المستعمرات بعد ليلة من الحضانة بالمرق الممدد (الشكل 30-2).

D. تأثير مقر الخمج على المعالجة: الحائل الدموي الدماغي

يجب أن تصل مستويات كافية من المضاد الحيوي إلى مكان الخمج لكي يتم استئصال المتعضيات الغازية بشكل فعال. تقوم الشعيرات الدموية باختلاف نفوذيتها بنقل الأدوية إلى أنسجة الجسم. فمثلاً تمتلك الخلايا البطانية التي تؤلف جدر الشعيرات الدموية في العديد من الأنسجة ثقوباً (فتحات تعمل كالنوافذ) تسمح لمعظم الأدوية غير المرتبطة ببروتينات البلازما بالنفوذ عبرها. بينما توجد حواجز طبيعية أمام وصول الدواء تشكلها بنى الشعيرات الدموية لبعض الأنسجة كالبروستات والجسم الزجاجي للعين والجهاز العصبي المركزي. للشعيرات الدموية في الدماغ أهمية خاصة، حيث تساعد في تشكيل طبقة مفردة من الخلايا البطانية مرصوفة كالقرميد تلتصق بواسطة موصلات محكمة tight junctions تعيق دخول جميع الجزيئات تقريباً من الدم إلى الدماغ، ما عدا الجزيئات الصغيرة والمحبة للدسم (الشكل 30-4). يمكن توضيح عمل هذا الحاجز بحقن صباغ في الدوران عند حيوانات المخبر، حيث يلون الصباغ جميع الأنسجة ما عدا الدماغ، بينما إذا حقن نفس الصباغ في السائل الدماغي الشوكي (CSF) فإنه يلون فقط خلايا الجملة العصبية المركزية (الشكل 30-5). يمنع الحاجز الدموي الدماغي هروب الصباغ من الأوعية الدموية إلى الدماغ، بالرغم من أنه يتسرب بسهولة من الأوعية إلى أنحاء الجسم الأخرى. إن نفوذية وتركيز العامل المضاد للجراثيم في السائل الدماغي الشوكي تتأثر بشكل خاص بما يلي:



الشكل 3.30
تأثير الادوية المبية للجراثيم والأدوية المثبطة للجراثيم على النمو الجرثومي في الزجاج.

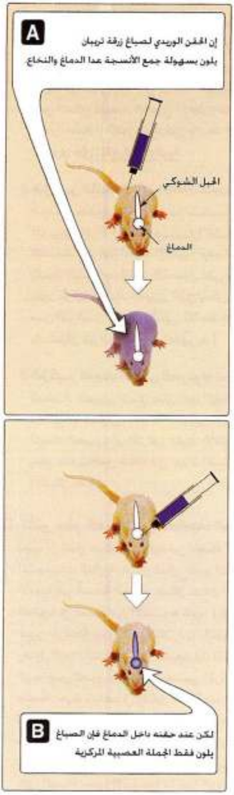


الشكل 4.30
الملامح الأساسية للحائل الدموي الدماغي.

1. **ذوبان الدواء بالشحم:** إن جميع المركّبات التي ليس لها ناقل نوعي يجب أن تعبر من الدم إلى السائل الدماغي الشوكي خلال داخل الخلايا (عبر غشائين للخلية البطانية، راجع الشكل 30-5). لذلك، يعد ذوبان الدواء بالشحم عاملاً محدداً رئيساً لقدرة الدواء على النفوذ إلى الدماغ. على سبيل المثال، تمتلك الأدوية الذوابة بالدسم مثل الكوينولونات والميترونيدازول نفوذية كبيرة إلى الجهاز العصبي المركزي. أما المضادات الحيوية من البيتالاكتام، مثل البنسلين، فهي متشردة في الباهاء الفيزيولوجية وذوبانها منخفض في الدسم، وبالتالي فنفوذيتها عبر الحاجز الدموي الدماغي السليم محدودة في الظروف الطبيعية. أما في الأخماج كما في التهاب السحايا، حيث يصبح الدماغ ملتهباً، فإن الحاجز الدموي عندئذ لا يعمل بشكل فعال، فتزداد نفوذية المحلية، وتستطيع بعض المضادات الحيوية من البيتالاكتام دخول السائل الدماغي الشوكي بكميات علاجية.

2. **الوزن الجزيئي للدواء:** تمتلك المركبات ذات الوزن الجزيئي المنخفض قدرة أكبر على عبور الحائل الدموي الدماغي، أما المركبات ذات الوزن الجزيئي العالي (كالفانكومايسين Vancomycin) فتعبر بصعوبة حتى بوجود التهاب سحائي.

3. **ارتباط الدواء بالبروتين:** إن درجة عالية من الارتباط البروتيني للدواء في المصل تحد من دخول الدواء إلى الجهاز العصبي المركزي، ولذلك فإن كمية الدواء الحرة (غير المرتبطة) في المصل، وليس الكمية الإجمالية للدواء، هي المعنية بالنفوذ إلى السائل الدماغي الشوكي.


A
إن الحقن الوريدي لصباغ زرقة تريبان
يلون بسهولة جميع الأنسجة عدا الدماغ والنخاع
الحبل الشوكي
الدماغ
B
لكن عند حقنه داخل الدماغ فإن الصباغ
يلون فقط الجملة العصبية المركزية

الشكل 5.30
مخطط تمثيلي للحائل الدموي الدماغي.

E. عوامل تتعلق بالمريض

لدى اختيار المضاد الحيوي يجب الانتباه إلى حالة المريض؛ مثلاً، الجهاز المناعي، الكلية، الكبد، الدوران، وعمر المريض. ويجب أن يؤخذ أيضاً بالاعتبار أن الحمل والإرضاع من الثدي يؤثران أيضاً في اختيار الدواء.

1. **الجهاز المناعي:** إن التخلص من العوامل الممرضة الخامجة يتطلب سلامة الجهاز المناعي في الجسم. الأدوية المضادة للجراثيم تنقص جمهرة الجراثيم (أدوية مبيدة للجراثيم) أو تثبط النمو الجرثومي (مثبطة للجراثيم)، ولكن الجهاز الدماغي للمضيف يجب في النهاية أن يتخلص من المتعضيات الغازية. يمكن أن تتأثر الكفاءة المناعية عند المريض بالكحولية والسكري والخمج بفيروس نقص المناعة البشري وسوء التغذية والتقدم بالسن، إضافة إلى الأدوية المثبطة للمناعة. وفي هذه الحالات يتطلب التخلص من المتعضيات الخامجة جرعات دوائية من مضادات الجراثيم أعلى من المعتاد أو أشواط علاجية أطول.

2. **خلل وظيفة الكلية:** يسبب نقص وظيفة الكلية (10% أو أقل من الطبيعي) تراكم المضادات الحيوية في الجسم والتي تطرح في الحالة العادية عبر هذا الطريق. قد يؤدي هذا إلى تأثيرات ضائرة خطيرة ما لم تتم السيطرة عليه بضبط جرعة المضاد الحيوي أو برنامج الجرعات. كثيراً ما يستعمل مستوى الكرياتينين المصلي كمشعر لوظيفة الكلية من أجل ضبط نظام إعطاء الدواء، إلا أنه تفضل المراقبة المباشرة للمستويات المصلية لبعض المضادات الحيوية (مثل الأمينوغلايكوزيدات) من أجل تحديد القيم الأعظمية والأصغرية. إن ارتفاع القيم الأصغرية تنبه الطبيب إلى سمية محتملة الحدوث. [لاحظ أن عدد النفرونات الوظيفية ينقص مع تقدم العمر، ولذلك فإن المرضى المسنين بشكل خاص معرضون لتراكم الأدوية التي تطرح عبر الكليتين. قد يفضل عند هؤلاء المرضى إعطاء المضادات الحيوية

التي تخضع لاستقلاب كبير أو تطرح بالطريق الصفراوي.]

3. **خلل وظيفة الكبد**: يمنع استعمال الأدوية التي تتركز أو تطرح عبر الكبد (مثل الإريثرومايسين والتتراسايكلين) في معالجة المرضى المصابين بأمراض كبدية.

4. **ضعف الإرواء الدموي**: إن ضعف الدوران الدموي لمنطقة تشريحية مثل الطرفين السفليين عند مرضى السكري، ينقص من كمية المضاد الحيوي الذي يصل لتلك المنطقة مما يجعل معالجة الخمج صعبة جداً.

5. **العمر**: إن الآليات الإطراحية الكلوية والكبدية تكون غالباً غير مكتملة التطور عند حديثي الولادة مما يجعلهم معرضين للإصابة بالتأثيرات السمية للكلورامفينيكول والسلفوناميدات. يجب عدم معالجة الأطفال اليافعين بالتتراسايكلينات التي تؤثر على نمو العظم.

6. **الحمل**: جميع المضادات الحيوية تعبر المشيمة، ومع ذلك فإن التأثيرات الضائرة على الجنين نادرة، ما عدا سوء تصنع الأسنان وتثبيط نمو العظم اللذان يشاهدان في سياق المعالجة بالتتراسايكلينات. إلا أن بعض مضادات الديدان سامة للجنين ومشوهة (مطفّرة). وكذلك يجب اجتناب الأمينوغلايكوزيدات خلال الحمل بسبب أثرها السمي على الأذن عند الجنين. يلخص الشكل 30-6 تضيف إدارة الغذاء والدواء الأميركية لاستعمال المضادات الحيوية خلال الحمل. إن الأمثلة المذكورة في الشكل 30-6 ليست شاملة؛ وإنما تتضمن مثالاً من كل مجموعة. إن نظام التصنيف الحالي هذا يمكن تطبيقه بصعوبة على الأدوية المشتركة التي تتضمن الكثير من العناصر الفعالة ولا تأخذ بالاعتبار احتمال حدوث أي تداخل دوائي. إن جميع الأدوية يجب أن تستعمل خلال الحمل تحت إشراف الطبيب فقط. كذلك، يجب على الطبيب مراجعة أحدث الأبحاث قبل وصف الأدوية للمريضة الحامل من أجل الإحاطة بالأخطار بشكل أفضل.

7. **الإرضاع**: قد يصل المضاد الحيوي المعطى للأم المرضع إلى الرضيع عبر حليب الثدي. وعلى الرغم من أن تركيز المضاد الحيوي في حليب الإرضاع يكون منخفضاً عادة، فقد تكون الجرعة الإجمالية التي تصل للرضيع كافية لتسبب اضطرابات لديه.

الدواء	الوصف	التصنيف
	لا يوجد خطر على الجنين البشري أو احتمال بعيد لأذية الجنين	A
β-Lactams β-Lactams with inhibitors Cephalosporins *Aztreonam* *Clindamycin* *Erythromycin* *Azithromycin* *Metronidazole* *Nitrofurantoin* Sulfonamides	لا يوجد دراسات مضبوطة تظهر الاختطار البشري. تبين الدراسات على الحيوان احتمال السمية	B
Chloramphenicol Fluoroquinolones *Clarithromycin* *Trimethoprim* *Vancomycin* *Gentamicin* *Trimethoprim-sulfa-methoxazole*	ثمة سمية واضحة على الأجنة عند الحيوان، ولكن الاختطار على البشر غير محدد	C
Tetracyclines Aminoglycosides (ما عدا gentamycin)	ثمة اختطار على الجنين البشري، ولكن للنافع تغلب الاختطارات	D
	ثمة اختطار على الجنين البشري ولا تتغلب هذه الاختطارات على النافع، يمنع استعمالها عند الحوامل	X

الشكل 6.30

تصنيف إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) للمضادات الحيوية والاختطار الجنيني.

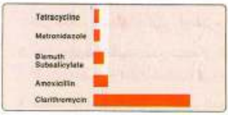
F. سلامة المضاد الحيوي

العديد من المضادات الحيوية، كالبنسلينات، هي من الأدوية الأقل سمية، لأنها تؤثر فقط على نمو المتعضيات الدقيقة. بينما تعتبر عوامل أخرى مضادة للمكروبات (مثل الكلورامفينيكول) أقل نوعية للجرثوم، ويحتفظ بها من أجل الأخماج المهددة للحياة لأن مثل هذه الأدوية تمتلك سمية خطيرة للمريض. [لاحظ: كما ذكر أعلاه، لا ترتبط السلامة بطبيعة الدواء فقط بل ترتبط أيضاً بعوامل تتعلق بالمريض يمكن أن تؤهب للسمية.]

G. تكلفة العلاج

غالباً ما تمتلك العديد من الأدوية نفس النجاعة في معالجة خمج ما، ولكنها تختلف بشكل واسع في التكلفة. يبين الشكل 30-7 تكلفة بعض العوامل المضادة للجراثيم التي تبدي نجاعة متشابهة في استئصال العصية سلبية الغرام الملوية البوابية من مخاطية المعدة. لا يملك أي من هذه الأدوية أفضلية علاجية واضحة، ولذلك تستعمل توليفة من Metronidazole وتحت ساليسيلات البزموث مع مضاد حيوي آخر في معالجة

القرحات الهضمية المحرضة بالملوية البوابية. إن اختيار الكلاريثرومايسين Clarithromycin كدواء مختار بدلاً منها سيؤثر بشكل واضح على الكلفة.



الشكل 7.30

الكلفة النسبية لبعض الأدوية المستعملة في معالجة القرحات الهضمية الناجمة عن الملوية البوابية.

III. طريق الإعطاء Route Of Administration

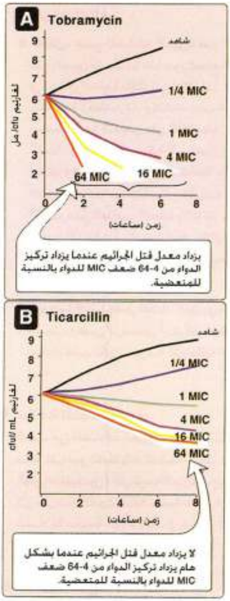
الطريق الفموي للإعطاء مناسب في الأخماج الخفيفة التي يمكن معالجتها في العيادة (خارج المستشفى). كما أن الضغوط الاقتصادية دفعت نحو استعمال المضادات الحيوية الفموية في جميع الأخماج ما عدا الأمراض الخمجية الخطيرة. إن المرضى الذين يحتاجون في البداية إلى شوط من العلاج الوريدي، يتم تحويلهم إلى العلاج الفموي حالما أمكن ذلك. ولكن بعض المضادات الحيوية مثل Vancomycin و Aminaglycosides و Amphotericin B صعبة الامتصاص من السبيل الهضمي، فلا يمكنها تحقيق مستويات مصلية كافية بالإعطاء الفموي. يستعمل الإعطاء الخلالي عندما يكون الدواء صعب الامتصاص من السبيل الهضمي، وفي معالجة المرضى الذين لديهم أخماج خطيرة ومن الضروري المحافظة على تراكيز مصلية من المضادات الحيوية لديهم أعلى مما يمكن تحقيقه بالطريق الفموي.

IV. تحديد الجرعة المناسبة

إن تحديد جرعة العوامل المضادة للجراثيم يعتمد على ديناميكيتها الدوائية (العلاقة بين تراكيز الدواء والتأثيرات المضادة للجراثيم) إضافة إلى الخصائص الحرائكية الدوائية (الامتصاص، التوزع، والإطراح). إن الخصائص الثلاث التي لها تأثير هام على تواتر الجرعة هي: القتل المعتمد على التركيز، والقتل المعتمد على الزمن، والتأثير المتأخر للمضاد الحيوي.

A. القتل المعتمد على التركيز Concentration-Dependent Killing

تبدي بعض العوامل المضادة للمكروبات مثل الأمينوغليكوزيدات والكوينولونات المفلورة ومركبات الكاربامينام ازدياداً هاماً في معدل قتل الجراثيم عندما يزداد تركيز المضاد الحيوي من 4 إلى 64 ضعفاً من التركيز المثبط الأدنى للدواء (الشكل A8-30). إن إعطاء بلعة تسريب وريدية واحدة يومياً من الأدوية التي تسبب قتلاً معتمداً على التركيز يحقق مستويات ذروية عالية وتساعد على القتل السريع للعامل الممرض.



الشكل 8.30

A. معدل هام إحصائياً للقتل المعتمد على الجرعة بالتوبرامايسين. B. معدل قتل غير هام إحصائياً بالتيكارسيلين. cfu = وحدات تشكل المستعمرة. MIC = التركيز المثبط الأدنى.

B. القتل المعتمد على الزمن (غير معتمد على التركيز)

على العكس من تلك الأدوية، لا تمتلك مركبات البيتالاكتام والببتيدات السكرية، والماكروليدات والكليندامايسين هذه الخاصة، أي أن زيادة تركيزها إلى عدة أضعاف من MIC لا يزيد معدل القتل بشكل هام (الشكل B8-30). إن أفضل وسيلة للتنبؤ بالفعالية السريرية للمضادات الحيوية التي تمتلك فعلاً قاتلاً معتمداً على الجرعة غير هام هي النسبة المئوية للزمن الذي يبقى فيه تركيز الدواء في الدم أعلى من التركيز المثبط الأدنى. يدعى هذا التأثير أحياناً القتل غير المعتمد على التركيز أو القتل المعتمد على الزمن. فمثلاً، تم إثبات الفعالية السريرية لجدولة جرعات البنسليات والسيفالوسبورينات بحيث يتم ضمان مستويات دموية أكبر من التركيز المثبط الأدنى خلال 60-70% من الزمن. ولذلك يقترح بعض الخبراء بأن أفضل معالجة للأخماج الشديدة هو التسريب المستمر لهذه الأدوية بدلاً من إعطائها على جرعات متقطعة.

C. التأثير المتأخر المضاد الحيوي (PAE) Postantibiotic

التأثير المتأخـر للمضاد الحيوي هو التثبيط المستمر للنمـو الجرثومي الذي يحدث بعد هبوط مستويات المضاد الحيوي لأقل من التركيز المثبط الأدنى. لقياس التأثير المتأخـر لمضـاد حيوي يتم أولاً حضن زرع اختباري في وسـط يحتوي المضاد الحيوي، ثـم ينقل إلى وسـط خال من المضاد الحيوي. يعـرف التأثير المتأخر للمضاد الحيوي PAE مـن خلال طول المدة اللازمة (بعد النقل) ليكمل الزرع الطور اللوغاريتمي من النمو. وغالباً ما تتطلب المضادات الحيوية التي تمتلك خاصية التأثير المتأخر (عدة ساعات) جرعة واحدة يومياً. مثلاً، الأمينوغليكوزيدات والكينولونات المفلورة، والتي تبدي تأثيراً متأخراً طويلاً، فعالة ضد الجراثيم سلبية الغرام بشكل خاص.

V. العوامل المستعملة في الأخماج الجرثومية

في هـذا الكتـاب، تصنـف الأدوية المضادة للجراثيم إلى سـتة عائلات - البنيسـيلينات والسيفالوسبورينات، والتتراسايكلينات والأمينوغلايكوزيدات والماكروليدات والكينولونات المفلورة- مع مجموعة سـابعة إضافية تسـمى (أخرى Other) وتسـتعمل لتمثيل أي دواء غير مشـمول بإحدى هذه المجموعات السـت الأولى (الشـكل 30-9 A). يتم تمثيل هذه المجموعات السـبعة هنا وفي بقية الكتاب على شـكل مخططات من القضبان. إن الدواء المختـار (أو الأدويـة المختارة) من كل مجموعة الذي يسـتعمل في معالجة خمج بكتيري محدد تمت كتابته بالخط العريض. مثل المكورات العنقودية المذهبة في الشـكل 30-9 B. يبدي الشكل 30-9C مفتاحاً لرموز المضادات الحيوية الإضافية المستعملة في هذا الكتاب.

IV. طيف المعالجة الكيميائية

تم تقسـيم الجراثيـم الهامة سـريرياً في هذا الكتـاب إلى ثماني مجموعـات بناء على تلويـن غرام والشـكل والخصائـص الكيميائية الحيويـة والخصائص الأخـرى، وقد تم تمثيلها بلوحة الفطيرة (الشـكل 30-A10). القسـم التاسـع من فطيرة الجراثيم مسمى (أخـرى)، إذ يمثـل أية متعضيـة غير مضمنة في التصنيفـات الثمانية الأخرى. في هذا الفصل تستخدم لوحة الفطيرة Pie Chart لإيضاح الأطياف الجرثومية التي يكون صنف محدد من المضادات الحيوية فعالاً ضدها.

A. المضادات الحيوية ذات الطيف الضيق

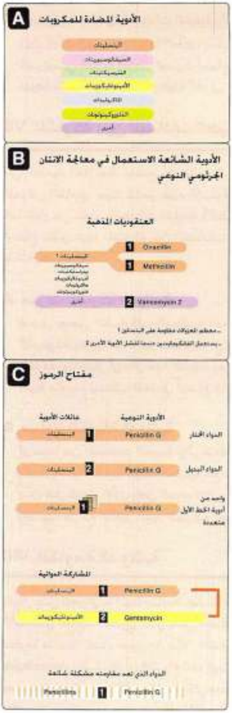
يقـال عـن العوامل الكيميائيـة العلاجية أنهـا ذات طيف ضيق إذا كانـت تؤثر على جرثـوم واحـد فقط أو على مجموعة محدودة من الجراثيم. مثلاً، يؤثر الإيزونيازيد بشكل فعال ضد المفطورات Mycobacteria فقط (الشكل 30-B10).

B. المضادات الحيوية ذات الطيف الممتد (المحدود)

يستخدم مصطلح الطيف الممتد في المضادات الحيوية الفعالة ضد المتعضيات إيجابية الغـرام إضافـة إلى عدد هـام من الجراثيم سـلبية الغرام. مثلاً، يعد الأمبيسـيلين واسـع الطيف لأنه يؤثر على الجراثيم إيجابية الغرام وبعض الجراثيم سلبية الغرام (الشكل 30-C10).

C. المضادات الحيوية الواسعة الطيف

إن الأدويـة مثـل التتراسـيكلين والكلورامفينيكول تؤثـر على عدد واسـع من الأنواع


A
الأدوية المضادة للمكروبات
B
الأدوية الشائعة الاستعمال في معالجة الانتان الجرثومي النوعي
العنقوديات المذهبة
1 Oxacillin
1 Methicillin
2 Vancomycin
C
مفتاح الرموز
عائلات الأدوية
الأدوية النوعية
الدواء المختار
1 Penicillin G
الدواء البديل
2 Penicillin G
واحد من أدوية الخط الأول متعددة
1 Penicillin G
المشاركة الدوائية
1 Penicillin G
2 Gentamycin
الدواء الذي تعد مقاومته مشكلة شائعة
Penicillins
1 Penicillin G

الشكل 9.30

A. تبـدي هـذه الأعمـدة العائـلات الدوائيـة السـت شائعة الاسـتعمال. B. مثال مخطط مـن الأعمدة عـن الأدويـة المختارة فـي معالجة العنقوديات المذهبة تظهر في الخط الغامق.
C. مفتاح الرموز المستعملة في هذا الكتاب.

الجرثومية وتدعى بالمضادات الحيوية واسعة الطيف (الشكل 30-10D). إن إعطاء المضادات الحيوية واسعة الطيف يمكن أن يبدل بشكل كبير من طبيعة النبيت الجرثومي العادية ويؤهب لحدوث أخماج إضافية مثل المبيضات البيض التي يكون نموها مثبطاً بوجود أحياء دقيقة أخرى.

VII. المشاركة بين المضادات الحيوية

من الناحية العلاجية، ينصح أن يعالج المرضى بدواء مفرد هو الأكثر نوعية للعامل المرض الخامج، حيث تنقص هذه الإستراتيجية من احتمال حدوث الخمج الإضافي، كما تقلل من نشوء متعضيات مقاومة (انظر أدناه)، وتقلل من السمية. إلا أن هناك أوضاع تطبق فيها المشاركة بين المضادات الحيوية. مثلاً، من المفيد معالجة التدرن بالمشاركة الدوائية.

A. ميزات المشاركة الدوائية

تبدي بعض المشاركات الدوائية للمضادات الحيوية، مثل البيتالاكتام مع الأمينوغلايكوزيدات، تأثيراً تسانديا؛ أي تكون الفعالية أكبر مما لو استخدم كل دواء بمفرده. وباعتبار أن مثل هذا التساند بين المضادات الحيوية نادر، فإن المشاركة بين أدوية متعددة يستطب فقط في أوضاع خاصة—مثلاً في الخمج مجهول المصدر.

B. مساوئ المشاركة الدوائية

إن عدداً من المضادات الحيوية يؤثر فقط على المتعضيات عندما تتكاثر، ولذلك فإن مشاركة دواء يسبب تثبيط الجرثوم مع داوء ثانٍ مبيد للجرثوم قد يؤدي إلى تداخل بين فعل الدواء الأول وفعل الدواء الثاني. مثلاً، التتراسايكلين دواء مثبط للجرثوم وقد يتداخل مع التأثير المبيد للجرثوم للبينيسيلينات والسيفالوسبورينات.

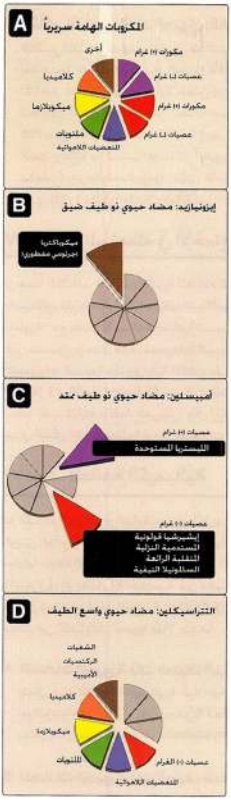
VIII. المقاومة الدوائية

يقال عن الجراثيم أنها مقاومة لمضاد حيوي إذا لم يتوقف نموها ببلوغ المستوى الأعظمي للمضاد الحيوي الذي يمكن تحمله من قبل المضيف. تمتلك بعض المتعضيات مقاومة متأصلة لمضاد حيوي ما. مثلاً، المتعضيات سلبية الغرام تقاوم الفانكومايسين Vancomycin وراثياً. إلا أن الأنواع الجرثومية التي تستجيب بشكل طبيعي على دواء محدد قد تُطوِّر سلالات مقاومة أكثر فوعة من خلال الطفرات العفوية أو المقاومة المكتسبة. وقد تصبح بعض هذه السلالات مقاومة لأكثر من مضاد حيوي واحد.

A. التبدل الوراثي المؤدي إلى المقاومة الدوائية

إن المقاومة المكتسبة للمضاد الحيوي تتطلب اكتساباً أو تبدلاً، مؤقتاً أو دائماً، في المعلومات الوراثية الجرثومية. تتطور المقاومة نتيجة إمكانية حدوث طفرة عفوية في DNA أو تحركه من متعضية لأخرى (الشكل 30-11).

1. **الطفرات العفوية في DNA:** قد يحدث التبدل الصبغي بإدخال أو حذف أو استبدال واحد أو أكثر من النكليوتيدات ضمن الجينوم. قد تبقى الطفرة الناتجة أو تصحح من قبل العضوية، أو قد تكون مميتة للخلية. إذا استمرت الخلية بالحياة، فإنها تستطيع أن تتناسخ وتنقل خصائصها الطافرة إلى سلالتها من الخلايا. إن لبعض



الشكل 10.30

A. المكروبات الهامة سريرياً ممثلة بالألوان.

B. آيزونيازيد: مضاد حيوي ضيق الطيف.

C. أمبيسلين: مضاد حيوي ممتد الطيف.

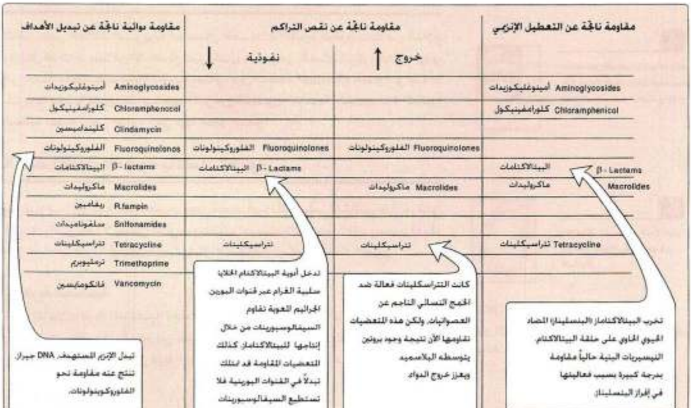
D. تتراسيكلين: مضاد حيوي واسع الطيف.

الطفـرات العفوية تأثيراً قليلاً أو معدوماً على حساسـية المتعضية تجاه المضادات الحيوية. ولكن الطفرات التي تنتج سلالات مقاومة للمضاد الحيوي قد ينتج عنها متعضيـات قـادرة علـى التكاثر تحت ضغوط محـددة، ومثال ذلك نشـوء مقاومة للريفامبين Rifampin من قبل المتقطرات السلية عندما يستعمل الريفامبين كمضاد حيوي مفرد.

2. **إن انتقـال المقاومـة الدوائيـة عبر الــ DNA**: إن المقاومة المكتسبة الناتجة عن انتقال DNA من جرثوم إلى آخر ذات أهمية سريرية خاصة. تكون خصائص المقاومة عادة مرمزة في عوامل R خارج الصبغية (بلازميدات المقاومة Resistance Plasmids). في الواقع، إن معظم المورثات المقاومة يتوسطها البلازميد، بالرغم من أن الصفات التي يحملهـا البلازميد قد تندمج مع DNA للجرثوم المضيف. وقد تدخل البلازميدات إلى الخلايا بعمليات مثل التبيغ Transduction (بتوسـط البالعات)، أو التحول أو الاقتران الجرثومي.

B. تبدل التعبير البروتيني في المتعضيات المقاومة للأدوية

يمكـن أن تحدث المقاومة للأدوية بالعديد من الآليات، فقد يحدث مثلاً فقدان أو تبدل في الموضع الذي يستهدفه المضاد الحيوي، أو انخفاض قدرة الدواء على الاختراق نتيجة نقـص نفوذيتـه، أو زيادة في خروجه، أو بقاء إنزيمات معطلة للمضاد الحيوي (الشـكل 11-30).



مقاومة ناجمة عن التعطيل الإنزيمي	مقاومة ناجمة عن نقص التراكم		مقاومة دوائية ناجمة عن تبديل الأهداف
	خروج ↑	نفوذية ↓	
أمينوغليكوزيدات Aminoglycosides			أمينوغليكوزيدات Aminoglycosides
كلورامفينيكول Chloramphenicol			كلورامفينيكول Chloramphenocol
			كليندامايسين Clindamycin
	الفلوروكينولونات Fluoroquinolones	الفلوروكينولونات Fluoroquinolones	الفلوروكينولونات Fluoroquinolones
البيتالاكتامات β - Lactams		البيتالاكتامات β - Lactams	البيتالاكتامات β - lactams
ماكروليدات Macrolides	ماكروليدات Macrolides		ماكروليدات Macrolides
			ريفامبين R.fampin
			سلفوناميدات Snlfonamides
تتراسيكلينات Tetracycline	تتراسيكلينات	تتراسيكلينات	تتراسيكلينات Tetracycline
			ترميثوبريم Trimethoprime
			فانكومايسين Vancomycin

تخرب البيتالاكتاماز (البنسليناز) المضاد الحيوي الحاوي على حلقة البيتالاكتام. النيسيريات البنية حالياً مقاومة بدرجة كبيرة بسبب فعاليتها في إفراز البنسليناز.

كانت التتراسكلينات فعالة ضد الخمج التناسلي الناجم عن العصوانيات، ولكن هذه المتعضيات تقاومها الآن نتيجة وجود بروتين يتوسطه البلاسميد ويعزز خروج الدواء.

تدخل أدوية البيتالاكتام الخلايا سلبية الغرام عبر قنوات البورين. الجراثيم المعوية تقاوم السيفالوسبورينات من خلال إنتاجها للبيتالاكتاماز. كذلك المتعضيات المقاومة قد تملك تبدلاً في القنوات البورينية فلا تستطيع السيفالوسبورينات العبور من خلالها.

تبدل الإنزيم المستهدف، DNA جيراز، تنتج عنه مقاومة نحو الفلوروكوينولونات.

الشكل 11.30

بعض آليات المقاومة نحو المضادات الحيوية.

1. **تعديـل المقر الهدف:** إن تبدل المقر المسـتهدف للمُضـاد الحيوي عبر الطفرة قد يمنـح المتعضيـة مقاومة لواحد أو أكثر مـن المضادات الحيوية. مثـلاً، إن مقاومة المكـورات الرئويـة لمضـادات البيتالاكتام تنجم عـن تبدلات في واحـد أو أكثر من البروتينـات الجرثوميـة الرئيسـية الرابطـة للبنسـلين فينتج عنها نقـص ارتباط المضاد الحيوي مع هدفه.

2. **نقـص التراكـم:** إن نقص قبط المضاد الحيوي أو ازدياد خروجه يمكن أن يسـبب مقاومة لأن الدواء يصبح غير قادر على الدخول إلى مقر فعله بتراكيز كافية لأذية أو قتل المتعضية. فمثلاً، يمكن للجراثيم سلبية الغرام أن تحد من اختراق مضادات حيوية محددة تتضمـن مركبات البيتالاكتام والتتراسـايكلينات والكلورامفينيكول كنتيجـة لتبدل عدد وبنية البورينات (القنوات) في الغشـاء الخارجي. كذلك، فإن وجود مضخة الإخراج يمكن أن يقلل من مستويات الدواء داخل الجرثوم.

3. **التعطيـل الإنزيمـي:** إن قـدرة الجرثوم علـى تخريب أو تعطيـل المضاد الحيوي يمكـن أن تمنحـه المقاومة أيضاً. تتضمـن الأمثلة عن الإنزيمـات المعطلة للمضاد الحيـوي ما يلي: 1) إنزيمات بيتالاكتاماز (بنسـليناز) التي تعطل بالحلمهة حلقة بيتالاكتام في البنسـلينات والسيفالوسـبورينات والأدويـة ذات الصلة؛ 2) إنزيمات أسـيتيل ترانسـفيراز الـتي تنقـل مجموعة الأسـيتيل إلى المضاد الحيـوي فتعطل الكلورامفينيكـول أو الأمينوغلايكوزيـدات؛ و 3) إنزيمات الإسـتراز تحلمهه حلقة اللاكتون في الماكروليدات.

IX. المعالجة الوقائية بالمضادات الحيوية

تتطلب بعض الحالات السـريرية اسـتعمال المضـادات الحيوية للوقاية بـدلاً من العلاج (الشكل 30-12). وبما أن الاستعمال غير المضبوط للعوامل المضادة للمكروبات قد يؤدي إلى تشـكل مقاومـة جرثومية وخمـج إضافي، فإن المعالجة الوقائيـة محصورة في حالات سـريرية معينـة تكون فائدتهـا فيها أكبر من الخطـورة المحتملة. تتحـدد مدة المعالجة الوقائية اعتماداً على الفترة التي فيها خطر الخمج.

1

الوقاية من الأخماج بالمكورات العقدية عند المرضى الذين لديهم سوابق مرض قلبي رثوي. قد يحتاج المرضى سنوات من المعالجة.

2

المعالجة القبلية للمرضى الخاضعين للقلع السني والذين لديهم بدائل صنعية مثل الدسامات القلبية الصنعية وذلك لوقايتهم من البذر Seeding على البدائل.

3

الوقاية من التدرن (السل) أو التهاب السحايا عند الأشخاص ذوي التماس الحميمي مع المرضى المصابين.

4

المعالجة قبل الإجراءات الجراحية النوعية (مثل جراحة الأمعاء وتبديل المفصل وبعض التداخلات النسائية) للوقاية من الخمج.

5

معالجة الأم بالزيدوفودين لحماية الجنين في حالة خمج الأم الحامل بفيروس الإيدز HIV.

الشكل 12.30
بعض الأوضاع السـريرية التي تستطب فيها المضادات الحيوية وقائياً.

X. مضاعفات المعالجة بالمضاد الحيوي

بالرغـم مـن أن آليـة عمل مضـاد حيوي محدد لهـا تأثير سمي انتقائـي على جرثومة غازيـة، ولكـن هذا لا يضمن عدم حدوث تأثيرات ضائرة للمضيف. فقد يسـبب الدواء مثلاً استجابة أرجية أو يكون سمياً بشكل لا علاقة له بفالية المضاد الحيوي.

A. فرط الحساسية

إن تفاعلات فرط الحساسية تجاه المضادات الحيوية أو لمنتجاتها الاستقلابية كثيرة الحدوث. مثلاً، على الرغم من سمية البنسلين الانتقائية شبه المطلقة للجراثيم فإنه يسبب مشاكل خطيرة من فرط الحساسية تتراوح من الشرى إلى الصدمة التأقية.

B. سمية مباشرة

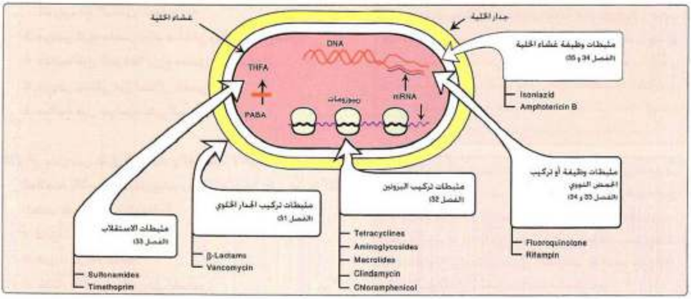
قد تسـبب التراكيز المصلية العالية من المضادات الحيوية سميـة من خلال التأثير المباشر على العمليات الخلوية في المضيف. مثلاً، يمكن أن تسبب الأمينوغليكوزيدات سمية أذنية بتأثيرها على الوظيفة الغشائية للخلايا الشعرية في عضو كورتي.

c. الخمج الإضافي

قد تؤدي المعالجة الدوائية، وخصوصاً بالمضادات الحيوية واسعة الطيف أو بالمشاركة بين عدة أدوية، إلى تبدل في التبيت الجرثومي الطبيعي للسبيل التنفسي العلوي والأمعاء، والسبيل البولي التناسلي، مسببة بذلك فرط نمو للمتعضيات الانتهازية ولا سيما الفطور والجراثيم المقاومة، وهذه الأخماج غالباً صعبة المعالجة.

XI. مواضع فعل المضادات الحيوية

يمكن تصنيف المضادات الحيوية 1) حسب بنيتها الكيميائية (مثلاً: مركبات البيتالاكتام، والأمينوغلايكوزيدات)، 2) حسب آلية فعلها (مثلا: مثبطات تركيب الجدار الخلوي)، و 3) حسب فعاليتها ضد أنماط محددة من المتعضيات (مثلا الجراثيم، الفطور أو الفيروسات). تم تنظيم الفصول من 31 حتى 33 حسب آلية فعل الدواء، بينما نظمت الفصول من 34 وحتى 38 وفقاً لنمط المتعضيات التي تتأثر بالدواء (الشكل 30-13).



غشاء الخلية
جدار الخلية
DNA
THFA
PABA
ريبوزومات
mRNA
مثبطات وظيفة غشاء الخلية
(الفصل 34 و 35)
Isoniazid
Amphotericin B
مثبطات وظيفة أو تركيب
الحمض النووي
(الفصل 33 و 34)
Fluoroquinolone
Rifampin
مثبطات تركيب البروتين
(الفصل 32)
Tetracyclines
Aminoglycosides
Macrolides
Clindamycin
Chloramphenicol
مثبطات تركيب الجدار الخلوي
(الفصل 31)
β-Lactams
Vancomycin
مثبطات الاستقلاب
(الفصل 33)
Sulfonamides
Timethoprim

الشكل 13.30

تصنيف بعض العوامل المضادة للجراثيم حسب مقرات فعلها. THFA = حمض رباعي هيدروفولات. (PABA = حمض بارا-أمينوبنزويك)

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.30. أي من هؤلاء المرضى أقل احتمالاً لأن يحتاج إلى تعديل المعالجة بالمضادات الحيوية؟

A. مريض يخضع لمعالجة كيميائية ضد السرطان.

B. مريض مصاب بمرض كلوي.

C. مريض مسن.

D. مريض مصاب بفرط ضغط الدم.

E. مريض مصاب بمرض كبدي.

الجواب الصحيح = D. ليس من المتوقع أن يؤثر فرط ضغط الدم على نحو ملحوظ على نمط المعالجة بالمضادة الحيوية. أما الأدوية المضادة للسرطان فتسبب غالباً تثبيطاً للوظيفة المناعية ويحتاج هؤلاء المرضى مضادات حيوية إضافية لاستئصال الإنتان. قد يسبب ضعف وظيفة الكلية تراكماً للمضادات الحيوية فتصل إلى مستويات سمية. غالباً ما تنقص الوظيفة الكلوية والكبدية عند المسنين. وقد يؤدي نقص الوظيفة الكبدية إلى تراكم المضادات الحيوية إلى مستويات سمية.

2.30. في أي من الأوضاع السريرية التالية يعتبر استعمال المضادات الحيوية وقائياً غير مبرر؟

A. الوقاية من التهاب السحايا بين الأشخاص ذوي التماس القريب مع المرضى المصابين به.

B. مريض لديه مفصل ورك صناعي ويخضع لقلع سني.

C. معالجة قبل الجراحة لزرع مفصل ورك صنعي.

D. مريض يشتكي من اعتلال تنفسي متكرر.

E. معالجة قبل جراحية على السبيل الهضمي.

الجواب الصحيح = D. ربما يكون الاعتلال التنفسي من منشأ فيروسي، وكذلك فإن مضاعفات الاضطرابات المزمنة قد لا تبرر الاستعمال الوقائي للمضادات الحيوية. يعد التهاب السحايا مرضاً معدياً وخطيراً بما فيه الكفاية ويبرر استخدام المضادات الحيوية وقائياً. بعد القلع السني الجراحي تستطيع الجراثيم الموجودة في التجويف الفموي أن تدخل بسهولة إلى الدوران وتستعمر البدائل الاصطناعية مسببة بذلك خمجاً خطيراً وأحياناً مميتاً. الخمج الذي يتلو زرع مفصل الورك هو مضاعفة خطيرة وتبرر استخدام المضادات الحيوية. الخمج مضاعفة خطيرة في جراحات السبيل الهضمي لذلك يسمح باستخدام المضاعفات الحيوية وقائياً فيها

3.30. أي من من طرق الإعطاء والجرعات التالية هو الأفضل عند المعالجة بالأمينوغلايكوزيدات وذلك اعتماداً على خاصة القتل المعتمد على التركيز الدوائي؟

A. فموياً، كل 8 ساعات.

B. فموياً، كل 24 ساعة.

C. حقناً، بالتسريب الوريدي المستمر.

D. حقناً، كل 8 ساعات.

E. حقناً، كل 24 ساعة.

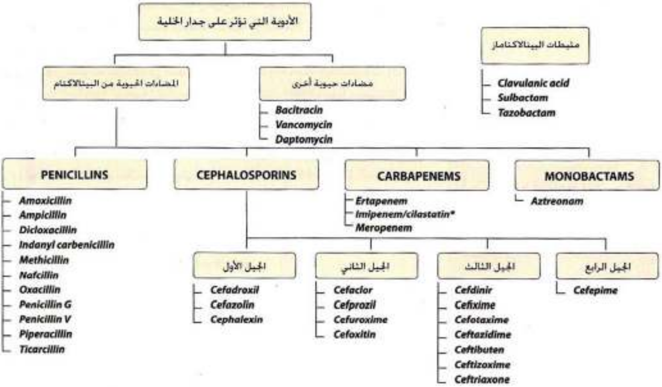
الجواب الصحيح = E. بالنسبة لدواء يتميز بالقتل المعتمد على الجرعة فإن إعطاءه مرة واحدة كبلعة تسريب وريدي لمستويات الذروية العالية لقتل العامل الممرض الناجح. إن القطبية الشديدة وبنية الأمينوغلايكوزيدات متعددة الهوابط تمنعها من الامتصاص على نحو كاف بعد إعطائها فموياً. لذلك يجب أن تعطى جميع الأمينوغلايكوزيدات عن طريق الحقن (ما عدا النيومايسين) لتحقيق مستويات مصلية كافية.

31

مثبطات تركيب جدار الخلية

I. نظرة عامة

تتداخل بعض المضادات الحيوية انتقائياً بتركيب جدار الخلية الجرثومي - وهو جدار لا تمتلكه خلايا الثدييات. يتألف هذا الجدار من بوليمير يدعى الببتيدوغليكان الذي يتألف من وحدات الغليكان Glycan المرتبطة مع بعضها بروابط ببتيدية معترضة (متصالبة). حتى تكون مثبطات الجدار الخلوي هذه فعالة على نحو أعظمي فإنها تتطلب أن تكون المكروبات نشيطة متكاثرة، فهي تملك تأثياً قليلاً أو معدوماً على الجراثيم غير النامية والمنقسمة. وأهم عناصر هذه المجموعة من المضادات الحيوية هي مركبات البيتا-لاكتام (سميت كذلك بعد أن عرف أن حلقة البيتا-لاكتام ضرورية من أجل فعاليتها) والفانكوميسين. يظهر الشكل 1-31 تضيف الأدوية التي تؤثر على تركيب جدار الخلية.


الأدوية التي تؤثر على جدار الخلية
المضادات الحيوية من البيتالاكتام
مضادات حيوية أخرى
Bacitracin
Vancomycin
Daptomycin
مثبطات البيتالاكتاماز
Clavulanic acid
Sulbactam
Tazobactam
PENICILLINS
Amoxicillin
Ampicillin
Dicloxacillin
Indanyl carbenicillin
Methicillin
Nafcillin
Oxacillin
Penicillin G
Penicillin V
Piperacillin
Ticarcillin
CEPHALOSPORINS
CARBAPENEMS
Ertapenem
Imipenem/cilastatin*
Meropenem
MONOBACTAMS
Aztreonam
الجيل الأول
Cefadroxil
Cefazolin
Cephalexin
الجيل الثاني
Cefaclor
Cefprozil
Cefuroxime
Cefoxitin
الجيل الثالث
Cefdinir
Cefixime
Cefotaxime
Ceftazidime
Ceftibuten
Ceftizoxime
Ceftriaxone
الجيل الرابع
Cefepime

الشكل 1.31

ملخص للمضادات الحيوية المؤثرة في تركيب جدار الخلية. لا يعد السيلاستاتين مضاداً حيوياً ولكنه مثبط للببتيداز ويحمي imipemen من التقويض.

II. البنسيلينات Penicillins

تعتبر البنسيلينات من أهم المضادات الحيوية الفعالة وأقل الأدوية سمية، ولكن ازدياد المقاومة تجاهها قد حد من استعمالها. تختلف عناصر هذه العائلة عن بعضها البعض باختلاف R الملتصق بثمالة حمض 6-أمينوبنسيلينيك (الشكل 31-2). إن طبيعة هذه السلسلة الجانبية تؤثر على طيف المضاد الحيوي، وثباته في الحمض المعدي والإنزيمات المقوضة الجرثومية (بيتا-لاكتاماز).

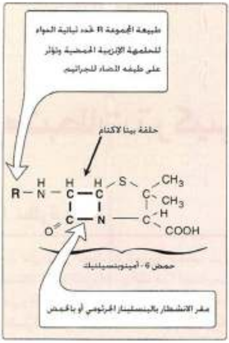
A. آلية الفعل

تتداخل البنسيلينات في الخطوة الأخيرة من تركيب جدار الخلية الجرثومي (الربط التصالبي أو Transpeptidation)، مما يؤدي لكشف *الغشاء* الخلوي الأقل ثباتاً من الناحية الأوزمولية. قد يحدث حينها انحلال الخلية إما عبر الضغط الأوسمولي (الحلولي) أو عبر تفعيل الانحلال الذاتي. ولذلك تعد هذه الأدوية مبيدة للجراثيم ويرتبط نجاح البنسيلينات في إحداثها لموت الخلية مع حجم المضاد الحيوي وشحنته وكراهيته للماء. البنسيلينات فعالة فقط ضد المتعضيات سريعة النمو التي تركب الببتيدوغليكان في جدارها الخلوي. ولذلك فهي ليست فعالة ضد المتعضيات التي لا تملك جداراً خلوياً، كالمفطورات والأوالي والفطور والفيروسيات.

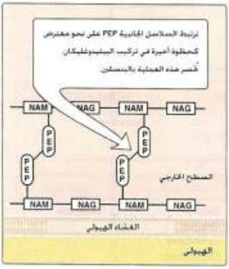
1. **البروتينات الرابطة للبنسيلين:** تقوم البنسيلينات بتعطيل العديد من البروتينات الموجودة في غشاء الخلية الجرثومي. وهذه البروتينات الرابطة للبنسيلين (PBPs) هي إنزيمات جرثومية تشارك في تركيب جدار الخلية والمحافظة على الميزات الشكلية للجراثيم، لذلك فإن التعرض لهذه المضادات الحيوية يمكن أن يمنع تركيب جدار الخلية ويسبب تبدلات شكلية أو انحلالاً في الجراثيم المتحسسة على هذه الأدوية. يختلف عدد PBPs حسب نمط المتعضية. والتبدلات في بعض هذه الجزيئات المستهدفة في المتعضية تسبب مقاومة تجاه البنسيلينات. [لاحظ: المكورات العنقودية المذهبة المقاومة على الميثيسيلين MRSA تنشأ بسبب مثل هذا التبدل.]

2. **تثبيط الترانس ببتيداز:** بعض البروتينات الرابطة للبنسيلين تحفز تشكل روابط متصالبة بين سلاسل الببتيدوغليكان (الشكل 31-3). تثبط البنسيلينات هذا التفاعل التحفيزي للترانسببتيداز، فتمنع تشكل الروابط المتصالبة الضرورية لكمال وسلامة جدار الخلية. ونتيجة لهذا الحصار في تركيب جدار الخلية، يتراكم كل من نيكليوتيد Park nucleotide (سمي سابقاً Park peptide) و UDP-acetylmuramyl-L-Ala-D-Gln-L-Lys-D-Ala-D-Ala.

3. **إنتاج الانحلال الذاتي:** إن العديد من الجراثيم، ولا سيما المكورات إيجابية الغرام، تنتج إنزيمات تقويضية (Autolysins) تساهم في عود البناء الطبيعي لجدار الخلية الجرثومي. وبوجود البنسيلين، يستمر الفعل التقويضي ولكن بدون تركيب جدار الخلية. [الآلية الدقيقة للانحلال الذاتي غير معروفة، ولكنها قد تكون ناجمة عن عدم تثبيط الانحلال الذاتي.] ولذلك فإن تأثير البنسيلين المضاد للجراثيم هو نتيجة تخريب جدار الخلية الموجود من خلال الانحلال الذاتي، وتثبيط تركيب هذا الجدار.


طبيعة المجموعة R تحدد ثباتية الدواء للحلمهة الإنزيمية الحمضية وتؤثر على طيفه المضاد للجراثيم
حلقة بيتا لاكتام
R
H
N
C
H
C
H
S
CH3
CH3
H
C
O
N
C
COOH
حمض 6-أمينوبنسيلانيك
مقر الانشطار بالبنسليناز الجرثومي أو بالحمض

الشكل 31.2
الملامح البنيوية للمضادات الحيوية من البيتا-لاكتام.

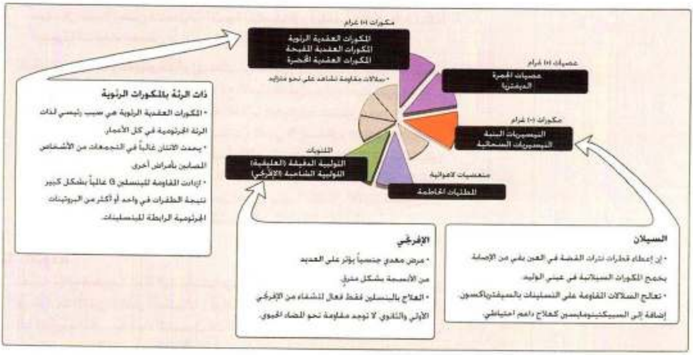

ترتبط السلاسل الجانبية PEP على نحو معترض كخطوة أخيرة في تركيب الببتيدوغليكان. تُحصر هذه العملية بالبنسلين.
NAM
NAG
NAM
NAG
PEP
PEP
PEP
PEP
السطح الخارجي
NAM
NAG
NAM
NAG
الغشاء الهيولي
الهيولى

الشكل 3.31
الجدار الخلوي للجراثيم إيجابية الغرام.
NAM = N-أستيل موراميك أسيد.
NAG = N-أسيتيل غلوكوزامين.
PEP = الببتيد الرابط المعترض.

B. الطيف المضاد للجراثيم

يعتمد الطيف المضاد للجراثيم لمختلف البنسيلينات على قدرة عبورها للببتيدوغليكان في جدار الخلية الجرثومي للوصول إلى البروتينات الرابطة للبنسيلين في الحيز حول البلازما. تتضمن العوامل التي تحدد حساسية PBPs لهذه المضادات الحيوية كلاً من: حجم المضادات الحيوي (البيتا-لاكتام) وشحنته وكراهيته للماء. وعموماً، تمتلك المكروبات إيجابية الغرام جداراً خلوياً سهل العبور من قبل البنسيلينات، ولذلك تكون هذه المكروبات حساسة لها (في حال غياب المقاومة). تمتلك المكروبات سلبية الغرام جدار (غلافاً) خارجياً من عديد السكاريد الشحمي يحيط بجدار الخلية مما يشكل حاجزاً أمام البنسيلينات الذوابة بالماء تمتلك الجراثيم سلبية الغرام بروتينات مندخلة في طبقة عديدات السكاريد الشحمية تعمل كقنوات مائية مملوءة بالماء تدعى البورينات Porins تسمح بالدخول عبر الغشاء. [لاحظ أن الزوائف الزنجارية ينقصها البورينات، مما يمنح هذه المكروبات مقاومة متأصلة تجاه العديد من الأدوية المضادة للمكروبات.]

1. **البنسيلينات الطبيعية**: يتم الحصول على هذه البنسيلينات، بما فيها البنسيلينات المضادة للعنقوديات، من تجزئة Penicillium chrysogenum الموجود في العفن. أما البنسيلينات الأخرى مثل Ampicillin فتدعى بنصف التركيبية لأن مجموعات R المختلفة فيها تلتصق كيميائياً مع نواة حمض 6-أمينوبنيسيلينانيك المأخوذ من تخمر مرق العفن. البنسيلين G (بنزيل بنسيلين) هو أساس معالجة الأخماج الناتجة عن عدد من المكورات إيجابية وسلبية الغرام والعصيات إيجابية الغرام واللولبيات (الشكل 31-4). يتم تعطيل البنسيلين G بالبيتا-لاكتاماز (بنسيليناز). يمتلك البنسيلين V طيفاً مشابهاً لطيف البنسيلين G ولكنه لا يستعمل لمعالجة تجرثم الدم بسبب ارتفاع تركيزه المبيد الأدنى MBC (الكمية الأدنى من الدواء المطلوبة للتخلص من الخمج، راجع ص 343). يعتبر البنسيلين V أكثر ثباتاً في الحمض من البنسيلين G ويستعمل غالباً عن طريق الفم في معالجة الأخماج، حيث يكون فعالاً ضد بعض المتعضيات اللاهوائية.


مكورات (+) غرام
المكورات العقدية الرئوية
المكورات العقدية القيحة
المكورات العقدية الخضرة
• سلالات مقاومة تشاهد على نحو متزايد
عصيات (+) غرام
عصيات الحمرة
الديفتريا
مكورات (-) غرام
النيسيريات البنية
النيسيريات السحائية
اللولبيات
اللولبية الدقيقة (العليقية)
اللولبية الشاحبة (الإفرنجي)
متعضيات لاهوائية
المطثيات الخاطمة

ذات الرئة بالمكورات الرئوية

- المكورات العقدية الرئوية هي سبب رئيسي لذات الرئة الجرثومية في كل الأعمار
- يحدث الانتان غالباً في التجمعات من الأشخاص المصابين بأمراض أخرى
- ازدادت المقاومة للبنسلين G غالباً بشكل كبير نتيجة الطفرات في واحد أو أكثر من البروتينات الجرثومية الرابطة للبنسلينات.

الإفرنجي

- مرض معدي جنسياً يؤثر على العديد من الأنسجة بشكل مترقٍ
- العلاج بالبنسلين فقط فعال للشفاء من الإفرنجي الأولي والثانوي. لا توجد مقاومة نحو المضاد الحيوي.

السيلان

- إن إعطاء قطرات نترات الفضة في العين يقي من الإصابة بخمج المكورات السيلانية في عيني الوليد.
- تعالج السلالات المقاومة على النسلينات بالسيفترياكسون، إضافة إلى السبيكتينومايسين كعلاج داعم احتياطي.

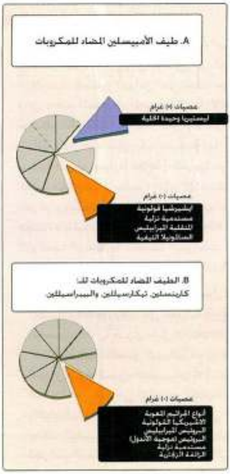
الشكل 4.31
التطبيقات العلاجية النموذجية للبنسيلين G.

2. **البنسيلينات المضادة للعنقوديات:** إن Methicillin و Nafcillin و Oxacillin و Dicloxacillin هي من البنسيلينات المقاومة على البنسيليناز. ينحصر استعمال هذه الأدوية في معالجة الأخماج الناجمة عن العنقوديات المنتجة للبنسيليناز. [لاحظ: بسبب سمية Methicillin فإنه لا يستعمل سريرياً إلا من أجل تحديد السلالات المقاومة للعنقوديات المذهبة.] أما MRSA، والتي تعتبر مصدراً خطيراً للأخماج المكتسبة في المشافي، هي حساسة عادة للفانكوميسين، ونادراً للسايبرفلوكساسين أو الريفامبين.

3. **البنسيلينات الممتدة الطيف:** يمتلك الأمبيسيلين والأموكسيلين طيفاً مضاداً للجراثيم مشابهاً للبنسيلين G ولكنهما أكثر فعالية ضد العصيات سلبية الغرام. ولذلك يعدان من البنسيلينات ممتدة الطيف extended-sepectrum (الشكل 31-5 A). يعد الأمبيسيلين الدواء المختار في معالجة الليستيريا وحيدة الخلية وهي عصيات إيجابية الغرام. كما تستعمل هذه الأدوية بشكل واسع في معالجة الأخماج التنفسية، ويستخدم Amoxicillin وقائياً من قبل أطباء الأسنان عند المرضى المصابين بدسامات قلبية شاذة الخاضعين لجراحة فموية كبيرة. إن المقاومة على هذه المضادات الحيوية يشكل الآن مشكلة رئيسية وهي تنتج عن تعطيل هذه الأدوية بالبنسيليناز بتوسط البلازميد. [لاحظ: إن الإشريكية الكولونية والهيموفيلوس إنفلونزا هما غالباً مقاومتان.] إن المستحضرات المحتوية على مثبط البيتا-لاكتاماز مثل Clavulenic Acid أو Sulbactam تحمي الأموكسيلين والأمبيسلين على التوالي من الحملهة الإنزيمية وتزيد من طيفهما المضاد للمكروبات.

4. **البنسيلينات المضادة للزوائف:** تتضمن Carbencillin و Piperacillin و Tircarcillin وهي فعالة ضد العصيات الزرق (الشكل 31-5 B). يعتبر البيبراسيللين الأقوى فعالية بينها. وهذه المضادات الحيوية فعالة ضد الكثير من العصيات سلبية الغرام ولكنها ليست فعالة ضد الكليبسيلا بسبب إنتاجها للبنسيليناز. إن مشاركة التيكارسيللين مع مع حمض الكلافولانيك، والبيبراسيللين مع التازوباكتام، يوسع طيف كل منهما ليشمل المتعضيات المنتجة للبنسيليناز. (يلخص الشكل 31-6 ثباتية البنسيلينات تجاه الحمض أو البنسيليناز.)

5. **البنسيلينات والأمينوغليكوزيدات:** إن التأثيرات المضادة للجراثيم لجميع مركبات البيتا-لاكتام هي تساندية مع الأمينوغليكوزيدات، حيث تقوم مثبطات تركيب جدار الخلية بتبديل نفوذية الخلايا الجرثومية فتسهل دخول المضادات الحيوية الأخرى (كالأمينوغليكوزيدات) التي لا تستطيع لوحدها الدخول إلى المواضع المستهدفة داخل الخلية. [لاحظ: على الرغم من أن البنسيلين والأمينوغليكوزيد يمكن أن يستعملا معاً، فإنه يجب عدم وضعهما معاً في نفس سائل التسريب الوريدي، لأنه بالتماس المطول بينهما ستشكل الأمينوغليكوزيدات المشحونة إيجابياً مركباً عاطلاً مع البنسيلينات المشحونة سلبياً.]


A. طيف الأمبيسلين المضاد للمكروبات
عصيات (+) غرام
ليستيريا وحيدة الخلية
عصيات (-) غرام
إيشيريشيا قولونية
مستدمية نزلية
المتقلبة الرابلس
السالمونيلا التيفية
B. الطيف المضاد للمكروبات لـ:
كاربنسلين، تيكارسيللين والبيبراسيللين
عصيات (-) غرام
أنواع الجراثيم المعوية
الاشيريكيا القولونية
البروتيس الميرابيليس
البروتيس (موجبة الأندول)
مستدمية نزلية
الزائفة الزنجارية

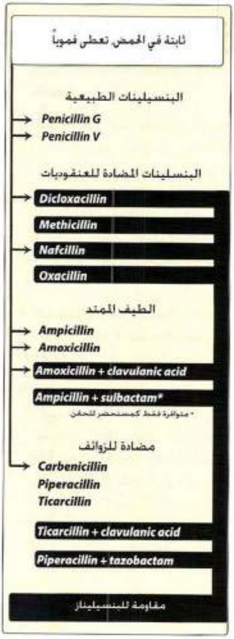
الشكل 5.31
التطبيقات العلاجية النموذجية للأمبيسلين (A) والبنسيلينات المضادة للزوائف.

C. المقاومة

تحدث مقاومة طبيعية تجاه البنسيلينات عند المتعضيات التي ينقصها الببتيدوغليكان في جدارها الخلوي (كمثل المفطورات) أو التي تمتلك جداراً خلوياً غير نفوذ للأدوية. أما المقاومة المكتسبة تجاه البنسيلينات التي تحدث بتوسط البلاسميد فقد شكلت مشكلة سريرية هامة، وذلك لأن العامل المرض قد يُصبح مقاوماً للعديد من المضادات الحيوية معاً وذلك نتيجة اكتسابه لبلازميد يحتوي ترميزاً للمقاومة للعديد من الأدوية. يؤدي تضاعف مثل هذه المتعضيات إلى ازدياد انتشار المورثات

المقاومة. وبحصولها على بلازميد المقاومة فقد تكتسب الجراثيم واحداً أو أكثر من الخصائص التالية، فتسمح لها بمقاومة المضادات الحيوية البيتا-لاكتامية.

1. **فعاليـة إنزيميـة لبيتا-لاكتاماز:** تعمـل هذه العائلة من الإنزيمـات على حلمهة الرابط الأميدي الحلقي لحلقة البيتا-لاكتام مما يؤدي إلى فقدان الفعالية المبيدة للجراثيم (الشـكل 31-2). يعتبر ذلك السـبب الرئيسي لمقاومة البنسيلينات، ويعد مشـكلة متنامية. إن إنزيمـات البيتا-لاكتاماز إما أن تكـون بنيوية Constitutive أو مكتسـبة بنقل البلاسميد (وهذا هو الأكثر شـيوعاً). إن بعض المضادات الحيوية مـن البيتا-لاكتام هي ركائز ضعيفـة للبيتا-لاكتاماز وتقاوم الانشـطار، فتحافظ بذلـك على فعاليتها ضـد المتعضيات المنتجـة للبيتا-لاكتامـاز. [لاحظ: أن بعض المتعضيـات قد تمتلك إنزيمات بيتا-لاكتاماز مرتبطـة بالصبغي وقابلة للتحريض بواسطة مركبات البيتا-لاكتام (مثل Cefoxitin).] تفرز المتعضيات إيجابية الغرام إنزيمـات بيتا-لاكتاماز خارج الخلية، بينمـا تتوضع تلك الإنزيمات في الحيز حول البلازمي بين الطبقتين الداخلية والخارجية في الجراثيم سلبية الغرام.
2. **نقـص نفوذيـة الـدواء:** إن نقـص نفوذية المضـاد الحيوي عبر الغشـاء الخلوي الخارجي يمنعه من الوصول إلى هدفه: البروتينات الرابطة للبنسـيلينات. كما أن وجود مضخة لإخراج الدواء خارج الخلية ينقص أيضا من كميته داخلها.
3. **تبدُل البروتينات الرابطة للبنسـيلينات:** إذا تعرضت هذه البروتينات الرابطة للبنسيلينات إلى تبدل فإن ألفتها تجاه البيتا-لاكتام تنخفض، فيتطلب ذلك تراكيز دوائية عالية (لا يمكن الوصول إليها) من أجل تثبيط نمو الجراثيم بشـكل فعال. وقد تفسـر هذه الآلية أيضاً مقاومة المكورات العنقودية المذهبة على الميثيسـيلين، ولكنها لا تفسر مقاومتها لمضادات حيوية غير بيتا-لاكتامية كالإريثرومايسين.


ثابتة في الحمض تعطى فموياً
البنسيلينات الطبيعية
Penicillin G
Penicillin V
البنسلينات المضادة للعنقوديات
Dicloxacillin
Methicillin
Nafcillin
Oxacillin
الطيف الممتد
Ampicillin
Amoxicillin
Amoxicillin + clavulanic acid
Ampicillin + sulbactam*
* متوافرة فقط كمستحضر للحقن
مضادة للزوائف
Carbenicillin
Piperacillin
Ticarcillin
Ticarcillin + clavulanic acid
Piperacillin + tazobactam
مقاومة للبنسيليناز

الشكل 6.31
ثباتيـة البنسـيلينات تجـاه الحمـض ونحـو البنسيليناز.

D. الحرائك الدوائية

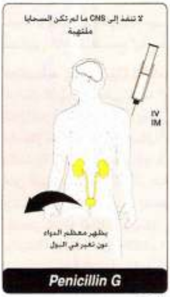
1. **الإعطـاء:** يعتمـد طريق إعطاء المضاد الحيـوي البيتالاكتام على ثباته في الحمض المعدي وعلى شدة الخمج.
   a. **طـرق الإعطـاء:** يجـب أن تعطى الأدويـة التاليـة وريديـاً (IV) أو عضلياً (IM): Ticarcillin و Carbenicillin و Piperacillin، والمشـاركة بـين Ampicillin و Sulbactam وبـين Ticarcillin و Clavulanic acid وبـين Piperacillin و Tazobactam. أما الأدوية التالية فتتوافر كمسـتحضرات فموية فقط: Penicillin V و Amoxicillin والمشـاركة بين Amoxicillin و Clavulanic Acid، و Indanyl ester of Carbenicillin (لمعالجة إنتان السبيل البولي). وهناك أدوية الأخرى فعالة عن طريق الفم أو وريدياً أو عضلياً (راجع الشكل 31-6).
   b. **الأشـكال المدخرية Depot forms:** يعطى كل من البروكايين بنسـيلين G والبنزاثين بنسـيلين G حقناً عضلياً ويشكلان أشكالاً ادخارية، حيث يمتص كل منهما نحو الدوران بشكل بطيء، ويستمر بمستويات منخفضة لفترة طويلة من الزمن.
2. **الامتصـاص:** تمتـص معظم البنسـيلينات بدرجة غير تامة بعـد إعطائها فموياً، وتصـل إلى الأمعاء بكميـات كافية لتؤثـر في تركيبة النبيت (الفلـورا) المعوي. إلا أن الأموكسيسـيلين غالباً ما يمتص بشـكل ناقص ممـا يجعله غير ملائم لمعالجة لالتهاب الأمعاء بالشـيغلا أو السـالمونيلا لأنه لا يصل إلى المتعضيات الموجودة في الخبيئات Crypts المعوية بتراكيز فعالة دوائياً. ينقص امتصاص جميع البنسيلينات

المقاومة للبنسيليناز عند وجود الطعام في المعدة بسبب تطاول زمن إفراغ المعدة وتخرب الدواء بالبيئة الحامضية. ولذلك يجب أن تعطى قبل 30 إلى 60 دقيقة قبل الوجبات أو بعد 2-3 ساعات بعد الوجبات. أما البنسيلينات الأخرى فهي أقل تأثراً بالطعام.

3. **التوزع:** تتوزع البنسيلينات في الجسم على نحو جيد. وتعبر جميع البنسيلينات الحائل المشيمي، ولم يبد أي منها تأثيراً مشوهاً. ولكن نفاذها إلى بعض الأماكن كالعظم والسائل الدماغي الشوكي غير كاف للمعالجة إذا لم تكن هذه الأماكن ملتهبة (الشكلين 31-7 و 31-8). [لاحظ أنه خلال الطور الحاد من الخمج تكون السحايا الملتهبة أكثر نفوذية للبنسيلينات، مما يؤدي لزيادة نسبة الدواء الموجود في الجهاز العصبي المركزي بالمقارنة مع الكمية الموجودة في المصل. وعندما يزول الالتهاب والخمج تعود نفوذية الحائل إلى ما كانت عليه.] إن مستويات البينيسيلين في البروستات غير كافية لعلاج الأخماج فيها.

4. **الاستقلاب:** يعتبر استقلاب المضيف للمضادات الحيوية من البيتا-لاكتام غير هام عادة، ولكن لوحظ هناك بعض الاستقلاب للبنسيلين G في حال قصور وظيفة الكلية.

5. **الإطراح:** إن الطريق الرئيسي للإطراح هو عبر جهاز إفراز الحموض العضوية (النبيبي) في الكلية، إضافة إلى الارتشاح الكبيبي. يجب ضبط الجرعة عند المصابين باعتلال وظيفة الكلية، بحيث يمكن أن يزداد العمر النصفي للبنسيلين G من مجاله الطبيعي (نصف ساعة إلى ساعة) إلى عشرة ساعات عند المصابين بالقصور الكلوي. يثبط البروبينيسيد إفراز البنسيلينات من خلال منافسته لها على الإفراز النبيبي الفعال من قبل ناقل الحمض العضوي، وبالتالي فقد يزيد المستويات الدموية للبنسيلينات. يطرح النافيسيلين بشكل رئيسي عبر الطريق الصفراوي [الذي يعتبر الطريق المفضل أيضاً لإطراح بنسيلينات الـ Acylureido في حالات الفشل الكلوي.]. تطرح البنسيلينات أيضاً في حليب الثدي.

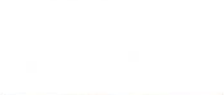

لا تنفذ إلى CNS ما لم تكن السحايا ملتهبة
IV
IM
يظهر معظم الدواء دون تغير في البول
Penicillin G

الشكل 7.31
إعطاء ومصير البنسيلين.

E. التفاعلات الضائرة

تعتبر البنسيلينات من بين الأدوية الأكثر سلامة، ولا داعي لمراقبة مستوياتها الدموية. ولكن قد تحدث التأثيرات الضائرة التالية (الشكل 31-9).

1. **فرط الحساسية:** هو أهم التأثيرات الضائرة للبنسيلينات. إن المستضد الرئيسي المسبب لفرط حساسيته تجاه البنسيلين هو مستقلبه Penicilloic acid الذي يتفاعل مع البروتينات ويعمل كناشب Hapten مسبباً تفاعلاً مناعياً. يحدث لدى 5% من المرضى تقريباً نفس التفاعل المناعي وتتراوح تظاهراته من الطفح الحطاطي البقعي (الطفح الأكثر مشاهدة في فرط الحساسية تجاه الأمبيسيلين) إلى الوذمة الوعائية (تورم ملحوظ في الشفاه واللسان والباحة حول الحجاج) والتأق. إن معدل وقوع الطفح الحطاطي البقعي عند المصابين بكثرة الوحيدات المعالجين بالأمبيسيلين يصل إلى 100%. كما تحدث تفاعلات أرجية متصالبة بين المضادات الحيوية البيتا-لاكتامية.



الشكل 8.31
تعزيز نفوذية البنسيلين إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF) أثناء الالتهاب.

2. **الإسهال:** هو مشكلة شائعة، ويحدث بسبب اضطراب التوازن الطبيعي للمكروبات المعوية. ويحدث بشكل أكبر مع الأدوية التي لا تمتص بشكل تام وتمتلك طيفاً

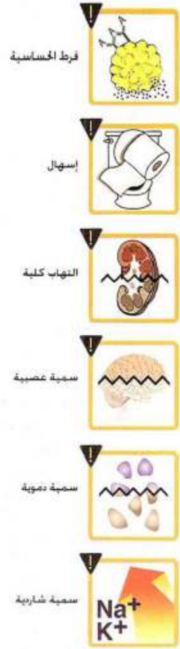
ممتداً مضاداً للجراثيم. وكما هي حال بعض المضادات الحيوية الأخرى، فقد يحدث التهاب الكولون الغشائي الكاذب.

3. **التهاب الكلية:** يمكن لجميع البنسيلينات، وخاصة الميثيسيلين، أن تحدث التهاب كلية خلالياً حاداً. ولذلك لم يعد الميثيسيلين متوفراً في الأسواق.

4. **السمية العصبية:** البنسيلينات تهيج النسيج العصبي، ويمكن أن تحرض حدوث الصرع إذا حقنت داخل القناة الشوكية أو وصلت إلى مستويات دموية عالية جداً. ويعتبر مرضى الصرع معرضين بشكل خاص لذلك.

5. **السمية الدموية:** قد يحدث نقص تخثر باستعمال البنسيلينات المضادة للزوائف (كاربنسيلين وتيكارسيلين)، وإلى حد ما باستعمال البنسيلين G. يعتبر ذلك هاماً عند معالجة المرضى المؤهبين للنزف (كمن لديهم ارتفاع في البولة الدموية) أو يتناولون مضادات التخثر. ومن السميات الأخرى نقص كثرة الإيوزينيات في الدم.

6. **سمية شاردية:** تعطى النيسلينات عادة كملح صوديوم أو ملح بوتاسيوم. وقد تحدث السمية بسبب الكميات الكبيرة من الصوديوم أو البوتاسيوم المرفقة للبنسيلين. وقد يسبب فرط الصوديوم نقصاً في بوتاسيوم الدم. ويمكن اجتناب ذلك باستعمال المضاد الحيوي الأكثر قوة، حيث يستخدم بجرعات أقل وبالتالي مع شوارد أقل.



الشكل 9.31
ملخص للتأثيرات الضائرة للبنسيلين.

III. السيفالوسبورينات Cephalosporins

السيفالوسبورينات هي مضادات حيوية من زمرة البيتا-لاكتام، وهي وثيقة الصلة بالبنسيلينات بنيوياً ووظيفياً. يتم إنتاج معظم السيفالوسبورينات بشكل كيميائي نصف تركيبي بإلصاق سلاسل جانبية إلى حمض 7-أمينوسيفالوسبورانيك. تمتلك السيفالوسبورينات نمط التأثير نفسه الذي تمتلكه البنسيلينات، وتتأثر بآليات المقاومة نفسها، ولكنها تميل لأن تكون أكثر مقاومة من البنسيلينات تجاه بعض إنزيمات البيتا-لاكتاماز.

A. الطيف المضاد للجراثيم

صنفت السيفالوسبورينات كجيل أول وثاني وثالث ورابع اعتماداً على نماذج التحسس الجرثومي عليها ومقاومتها للبيتا-لاكتاماز (الشكل 31-10). [لاحظ أن السيفالوسبورينات غير فعالة ضد MRSA والليستريا وحيدة الخلية والمطثيات الصعبة والمكورات المعوية.]

1. **الجيل الأول:** تعمل سيفالوسبورينات الجيل الأول كبدائل للبنسيلين G، وهي مقاومة لبنسيليناز المكورات العنقودية، وفعالة أيضاً ضد المتقلبة الميرابيلية والإشريكية الكولونية والكلبسيلات الرئوية.

2. **الجيل الثاني:** يمتلك الجيل الثاني من السيفالوسبورينات فعالية أكبر ضد ثلاثة متعضيات إضافية سلبية الغرام هي: المستدميات النزلية، والجراثيم المعوية المنتجة للغاز، وبعض أنواع النيسريات، بينما تكون فعاليتها تجاه المتعضيات

إيجابية الغرام أضعف. [لاحظ: الاستثناءات لهذا التعميم هو السيفامايسين المشابه بنيوياً: Cefoxitin الذي يملك فعالية قليلة تجاه المستدميات النزلية ولكنه مع ذلك فعال ضد العصوانيات الهشة الهوائية.]

3. **الجيل الثالث:** يمتلك الجيل الثالث دوراً هاماً في معالجة الأمراض الخمجية. ومع أنه أقل فعالية من الجيل الأول ضد المكورات إيجابية الغرام ولكنه يملك فعالية أكبر ضد العصيات سلبية الغرام بما فيها التي ذكرت أعلاه إضافة إلى معظم المتعضيات المعوية الأخرى و Serratia macescens. أصبح Ceftriaxone و Cefotaxime من الأدوية المختارة في معالجة التهاب السحايا. يمتلك Ceftazidime فعالية ضد الزوائف الزنجارية.

4. **الجيل الرابع:** يصنف Cefipime كجيل رابع للسيفالوسبورينات، ويجب أن يعطى حقناً، وله طيف واسع مضاد للجراثيم فهو فعال ضد العقديات والعنقوديات (ولكن فقط تلك المتحسسة على الميتيسلين منها)، Cefipime هو فعال أيضاً ضد المتعضيات سلبية الغرام الهوائية كالجراثيم المعوية والإشريكية الكولونية والكليبسيلا الرئوية والمتقلبات mirabilis والمتقلبات المولدة للغاز.

B. المقاومة

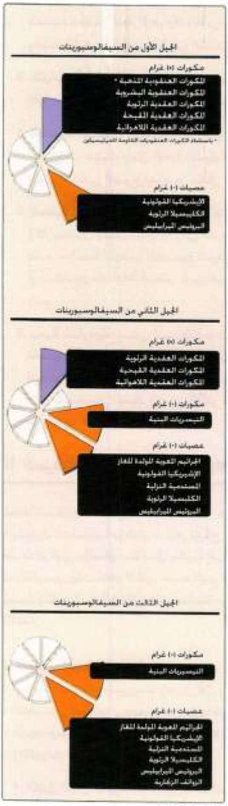
إن آلية مقاومة السيفالوسبورينات هي نفسها تلك التي وصفت في البنسيلينات. [لاحظ: على الرغم من أن السيفالوسبورينات غير قابلة للإماهة ببنسيليناز المكورات العنقودية، ولكنها قد تكون متحسسة على البيتا-لاكتاماز ذو الطيف الممتد.]

C. الحرائك الدوائية

1. **الإعطاء:** يجب أن تعطى جميع السيفالوسبورينات وريدياً أو عضلياً (الشكل 31-11) بسبب صعوبة امتصاصها بالطريق الفموي، باستثناء تلك المذكورة في الشكل 31-2.

2. **التوزع:** تتوزع جميع السيفالسبورينات بشكل جيد جداً في سوائل الجسم. إن الجيل الثالث من السيفالوسبورينات هو الجيل الوحيد القادر على تحقيق مستويات علاجية كافية في السائل الدماغي الشوكي في حال عدم وجود التهاب في السحايا. مثلاً، Ceftriaxone أو Cefotaxime فعالان في التهاب السحايا الناجمة عن المستدمية النزلية عند الولدان والأطفال. يطبق Cefazolin وقائياً قبل الجراحة بسبب عمره النصفي القصير (1.8 ساعة) وفعاليته ضد العنقوديات المذهبة المنتجة للبنسيليناز، ولكن قد نحتاج إلى جرعات إضافية منه أثناء العملية إذا استمرت العملية أكثر من ثلاث ساعات. إن Cefazolin فعال في معظم العمليات الجراحية بما الجراحات العظمية بسبب قدرته على نفوذه إلى العظم. وجميع السيفالوسبورينات تعبر المشيمة.

3. **المصير:** لا يعد التحول الحيوي للسيفالوسبورينات في المضيف هاماً من الناحية السريرية. أما إطراح السيفالوسبورينات فيتم من خلال الإفراز النبيبي و/أو الرشاحة الكبيبية (الشكل 31-11). ولذلك يجب ضبط الجرعات في حالات الفشل الكلوي الشديد للوقاية من التراكم والسمية. يطرح Ceftriaxone عبر الصفراء في البراز ولذلك فهو كثيراً ما يستعمل في القصور كلوي.

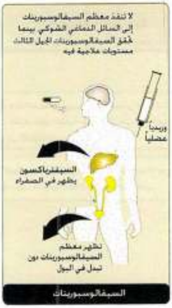

الجيل الأول من السيفالوسبورينات
مكورات (+) غرام
المكورات العنقودية المذهبة *
المكورات العنقودية البشروية
المكورات العقدية الرئوية
المكورات العقدية القيحية
المكورات العقدية اللاهوائية
* باستثناء المكورات العنقودية المقاومة للميتيسلين
عصيات (-) غرام
الإيشريكيا القولونية
الكليبسيلا الرئوية
البروتيس الرابليس
الجيل الثاني من السيفالوسبورينات
مكورات (+) غرام
المكورات العقدية الرئوية
المكورات العقدية القيحية
المكورات العقدية اللاهوائية
مكورات (-) غرام
النيسريات البنية
عصيات (-) غرام
الجراثيم المعوية المولدة للغاز
الإشيريكيا القولونية
المستدمية النزلية
الكليبسيلا الرئوية
البروتيس الميرابيليس
الجيل الثالث من السيفالوسبورينات
مكورات (-) غرام
النيسريات البنية
عصيات (-) غرام
الجراثيم المعوية المولدة للغاز
الإيشريكيا القولونية
المستدمية النزلية
الكليبسيلا الرئوية
البروتيس الميرابيليس
الزوائف الزنجارية

الشكل 10.31
ملخص التطبيقات العلاجية للسيفالوسبورينات.

D. التأثيرات الضائرة

تسبب السيفالوسبورينات عدداً من التأثيرات الضائرة، وبعضها يكون خاصاً بأدوية محددة من هذه المجموعة.

1. **تظاهرات أرجية:** يجب على المرضى الذين لديهم استجابة تأقانية نحو البنسيلينات عدم تناول السيفالوسبورينات. يجب اجتناب السيفالوسبورينات أو استعمالها بحذر عند الأشخاص الذين لديهم تحسس (أرج) تجاه البنسيلينات (حوالي 5-15% منهم لديهم حساسية متصالبة). وعلى العكس من ذلك فإن وقوع التفاعلات الأرجية تجاه السيفالوسبورينات يشكل 1-2% من المرضى الذين ليس لديهم قصة تحسسية تجاه البنسيلين.


لا تنفذ معظم السيفالوسبورينات إلى السائل الدماغي الشوكي بينما تحقق السيفالوسبورينات الجيل الثالث مستويات علاجية فيه
وريدياً عضلياً
السيفترياكسون يظهر في الصفراء
تظهر معظم السيفالوسبورينات دون تبدل في البول
السيفالوسبورينات

الشكل 11.31
إعطاء ومصير السيفالوسبورينات.

IV. المضادات الحيوية الأخرى من البيتا-لاكتام

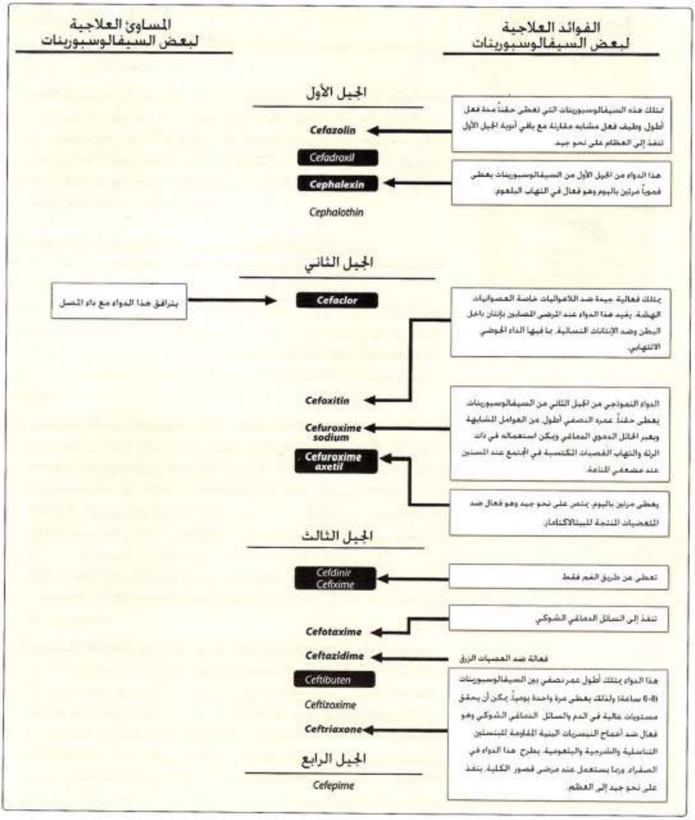
A. Carbapenems

هي مضادات حيوية تركيبية من البيتا-لاكتام، تختلف بنيوياً عن البنسيلينات بأن ذرة السلفا الموجودة في حلقة الثيازوليدين (الشكل 31-2) قد استبدل بها ذرة كربون (الشكل 31-13). تشمل هذه المجموعة على Imipenem و Meropenem و Ertapenem فقط. يتم تركيب Imipenem مع Cilastatin الذي يحميه من الاستقلاب بالديهيدروببتيداز الكلوي.

1. **الطيف المضاد للجراثيم:** يعتبر Imipenem/Cilastafin و Meropenem من مستحضرات البيتا-لاكتام الأوسع طيفاً المتوافرة حالياً (الشكل 31-14). يقاوم Imipenem الحلمهة التي تقوم بها إنزيمات البيتا-لاكتاماز، ولكنه لا يقاوم إنزيمات ميتالو-بيتا-لاكتاماز metallo-β-lactamases. ويلعب Imipenem دوراً في المعالجة التجريبية للأخماج لأنه فعال ضد المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام المنتجة للبنسيليناز وضد اللاهوائيات والزوائف المنتجة للغاز (على الرغم من أن ذرار أخرى من الزوائف تقاومه، كما أن ذرار مقاومة من الزوائف المنتجة للغاز قد تنشأ أثناء المعالجة). يمتلك Meropenem فعالية مضادة للجراثيم شبيهة بـ Imipenem. أما Ertapenem فهو ليس بديل لعلاج الزوائف المنتجة للغاز لأن معظم الذراري تقاومه.

2. **الحرائك الدوائية:** يعطى كلاً من Imiperem و Meropenem وريدياً وينفذان جيداً إلى أنسجة الجسم وسوائله - بما فيها السائل الدماغي الشوكي عندما تكون السحايا ملتهبة، ويطرح الدواءان عن طريق الارتشاح الكبيبي. يخضع Imipenem للشطر بالديهيدروببتيداز الموجود في الحافة الفرجونية للنبيب الكلوي الداني. ويشكل هذا الإنزيم مستقلباً عاطلاً ذا سمية كلوية. إن مشاركة Imipenem مع Cilastatin تحمي الدواء الأول وتمنع تشكل المستقلب السام، وهذا يسمح باستخدام الدواء في معالجة الأخماج البولية. لا يخضع Meropenem للاستقلاب. Ertapenem يمكن أن يعطى عبر الوريد أو عضلياً. [لاحظ: يجب ضبط جرعات هذه الأدوية عند المصابين بالقصور الكلوي].

3. **التأثيرات الضائرة:** يسبب Cilastatin/ Imipenem الغثيان والإقياء والإسهال. أما نقص الحمضات والعدلات فهو أقل شيوعاً من بقية مركبات البيتا-لاكتام. المستويات العالية من Imipenem قد تحرض اختلاجات، أما Meropenem فهو أقل احتمالاً لأن يسبب ذلك.


الفوائد العلاجية لبعض السيفالوسبورينات
المساوئ العلاجية لبعض السيفالوسبورينات
الجيل الأول
Cefazolin
Cefadroxil
Cephalexin
Cephalothin
الجيل الثاني
Cefaclor
Cefoxitin
Cefuroxime sodium
Cefuroxime axetil
الجيل الثالث
Cefdinir
Cefixime
Cefotaxime
Ceftazidime
Ceftibuten
Ceftizoxime
Ceftriaxone
الجيل الرابع
Cefepime

تمتلك هذه السيفالوسبورينات التي تعطى حقناً مدة فعل أطول وطيف فعل مشابه مقارنة مع باقي أدوية الجيل الأول تنفذ إلى العظام على نحو جيد.

هذا الدواء من الجيل الأول من السيفالوسبورينات يعطى فموياً مرتين باليوم وهو فعال في التهاب البلعوم.

يترافق هذا الدواء مع داء المصل

يمتلك فعالية جيدة ضد اللاهوائيات خاصة العصوانيات الهشة. يفيد هذا الدواء عند المرضى المصابين بإنتان داخل البطن وضد الإنتانات النسائية، بما فيها الداء الحوضي الالتهابي.

الدواء النموذجي من الجيل الثاني من السيفالوسبورينات يعطى حقناً عمره النصفي أطول من العوامل المشابهة ويعبر الحائل الدموي الدماغي ويمكن استعماله في ذات الرئة والتهاب القصبات المكتسبة في المجتمع عند المسنين عند مضعفي المناعة.

يعطى مرتين باليوم، يمتص على نحو جيد وهو فعال ضد المتعضيات المنتجة للبيتالاكتاماز.

تعطى عن طريق الفم فقط

تنفذ إلى السائل الدماغي الشوكي

فعالة ضد العصيات الزرق

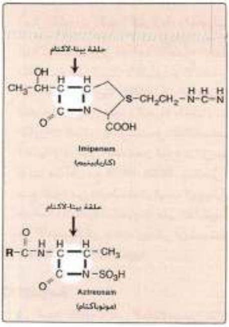
هذا الدواء يمتلك أطول عمر نصفي بين السيفالوسبورينات (6-8 ساعة) ولذلك يعطى مرة واحدة يومياً. يمكن أن يحقق مستويات عالية في الدم والسائل الدماغي الشوكي وهو فعال ضد أغلب النيسريات البنية المقاومة للبنسلين التناسلية والشرجية والبلعومية. يطرح هذا الدواء في الصفراء وربما يستعمل عند مرضى قصور الكلية. ينفذ على نحو جيد إلى العظم.

الشكل 12.31

ميزات بعض السيفالوسبورينات المفيدة سريرياً. [ملاحظة: الأدوية التي يمكن إعطاؤها فقط فموياً طبعت باللون الأبيض. أما الأدوية الأكثر فائدة فطبعت بخط غامق.

Monobactams .B

تمزق مركبات المونوباكتام جدار الخلية الجرثومية أيضاً، وتتميز عن غيرها بأن حلقة البيتا-لاكتام غير ملحتمة بحلقة أخرى (الشكل 31-13). Aztreonam هو المونوباكتام الوحيد في السوق، ويمتلك فعالية موجهة بشكل رئيسي ضد الجراثيم المعوية، ولكنه يؤثر ضد العضيات سلبية الغرام بما فيها المتقلبات المنتجة للغاز، وليس له فعالية ضد المتعضيات إيجابية الغرام واللاهوائية. إن هذا الطيف الجرثومي الضيق يحول دون استعمالها لوحدها في المعالجة التجريبية (ص 342). يقاوم Aztreonam فعل البيتا-لاكتاماز، ويعطى إما وريدياً أو عضلياً، ويطرح في البول، ويمكن أن يتراكم عند المصابين بالفشل الكلوي. ويعتبر Aztreonam نسبياً غير سام، ولكنه قد يسبب التهاباً وريدياً وطفحاً جلدياً وأحياناً اضطراباً في وظيفة الكبد. يمتلك هذا الدواء استمناعاً ضعيفاً ويبدي ارتكاساً متصالباً ضعيفاً مع الأضداد المحرضة بمركبات البيتا-لاكتاماز الأخرى، ولذلك فقد يكون هذا الدواء البديل المأمون في معالجة المرضى الذين لديهم أرجية تجاه البنسيلينات و/أو السيفالوسبورينات.



الشكل 13.31
الملامح البنيوية لـ Azetreonam و Imipenem.

V. مثبطات البيتا-لاكتاماز

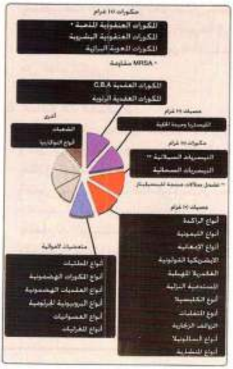
تتم حلمهة حلقة البيتا-لاكتام إما بالإنشطار الإنزيمي بالبيتا-لاكتاماز أو بالحمض، وتؤدي إلى تخريب الفعالية الإنزيمية للمضادات الحيوية البيتا-لاكتامية. تحتوي مثبطات البيتا-لاكتاماز، مثل Clavulanic Acid و Sulbactam و Tazobactam، على حلقة بيتا-لاكتام ولكنها لا تمتلك بحد ذاتها فعالية هامة مضادة للجراثيم، وإنما ترتبط بالبيتا-لاكتاماز وتعطله، وبذلك فهي تحمي المضادات الحيوية التي هي ركائز لهذه الإنزيمات. ولذلك تتم مشاركة مثبطات البيتا-لاكتاماز مع المضادات الحيوية الحساسة على البيتا-لاكتاماز في نفس المستحضر. يظهر الشكل 31-15 على سبيل المثال تأثير Clavulanic Acid والأموكسيسلين على نمو الإشريكية الكولونية المنتجة للبيتا-لاكتاماز. [لاحظ: لا يمتلك حمض الكلافولانيك لوحده فعالية ضد الجراثيم.]

VI. فانكومايسين Vancomycin

Vancomycin هو ببتيد سكري ثلاثي الحلقات، تزايدت أهميته نتيجة فعاليته ضد جراثيم مقاومة للأدوية المتعددة، مثل MRSA والمكورات المعوية. إن المجتمع الطبي في الوقت الحالي قلق حول ظهور المقاومة على الفانكوميسين عند هذه المتعضيات. [لاحظ: Bacitracin هو مزيج من عديدات الببتيد ويثبط أيضاً تركيب جدار الخلية الجرثومي، وهو فعال ضد العديد من المتعضيات إيجابية الغرام، واستعماله محصور بالتطبيق الموضعي بسبب سميته المحتملة للكلية.]

A. آلية الفعل

الفانكومايسين يثبط تركيب جدار الخلية الجرثومي الفوسفوليبيدي و يثبط البلمرة المتعددة للببتيدوغليكان بالارتباط مع السلسلة الجانبية D-آلانين-D-آلانين لطلائع الببتيد. ومن شأن ذلك أن يمنع خطوة نقل الغلوكوز في الببتيدوغليكان المبلمر فيضعف جدار الخلية ويتضرر الغشاء الخلوي تحته.

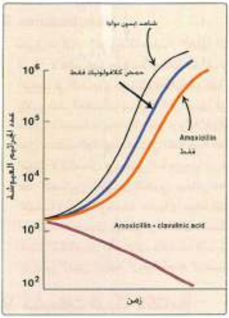


الشكل 14.31
طيف الـ Imipenem المضاد للمكروبات.

B. طيفه المضاد للجراثيم

الفانكوميسين فعال بشكل رئيسي ضد المتعضيات إيجابية الغرام (الشكل 31-16). ويعد منقذاً للحياة في معالجة أخماج MRSA وأخماج المكورات العنقودية البشروية المقاومة على الميثيسيلين (MRSE) إضافة إلى أخماج المكورات المعوية. من المهم عند ظهور الذراري المقاومة الحد من ازدياد الجراثيم المقاومة للفانكومايسين

(مثل المكورات المعوية البرازية، والمكورات المعوية Faecalis) وذلك بحصر استعمال الفانكومايسين في معالجة الأخماج الخطيرة الناجمة عن المتعضيات إيجابية الغرام المقاومة على البيتا-لاكتام، أو الأخماج إيجابية الغرام الذين لديهم أرجية خطيرة تجاه مركبات البيتا-لاكتام. إن استعمال الفانكومايسين الفموي محصور في معالجة التهاب الكولون المهدد للحياة بالمضادات الحيوية والناجم عن المطثيات الصعبة أو المكورات العنقودية. يستعمل الفانكومايسين عند المرضى ذوي البدائل الصمامية القلبية والمرضى الخاضعين لزرع بدائل صنعية. [للأخير أهمية خاصة في المشافي التي لديها مشاكل مع MRSE MRSA. يستعمل Daptomycin (مضاد حيوي بيتيدي شحمي) مع اثنين من مثبطات تركيب البروتين، Quinopristin/Dalfopristin و Linezolid، في معالجة المتعضيات المقاومة على الفانكومايسين.] يعمل الفانكوميسين بشكل تآزري مع الأمينوغليكوزيدات، ويمكن أن تستعمل هذه المشاركة الدوائية في معالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية.



الشكل 15.31

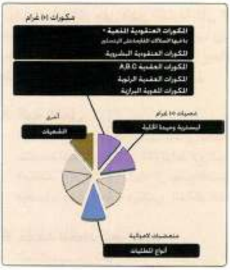
نمو الإشريكية الكولونية في الزجاج بحضور الأموكسيسلين مع أو بدون حمض الكلافولينيك.

C. المقاومة

قد تنجم المقاومة على الفانكوميسين عن تبدلات (يتواسطها البلاسميد) في نفوذية الدواء أو بنقص ارتباط الفانكومايسين مع الجزيئات المستقبلة. [وكمثال عن التبدل الأخير: استبدال D-آلانين بـ D-لاكتات في المتعضيات المقاومة.]

D. الحرائك الدوائية

يستخدم التسريب الوريدي البطيء (خلال 60-90 ساعة) لمعالجة الأخماج الجهازية أو للوقاية منها. ونظرا لأن الفانكومايسين لا يمتص بعد الإعطاء الفموي فإنه يستعمل فقط لمعالجة التهاب الكولون بالمضادات الحيوية الناجم عن المطثيات العسيرة عندما يفشل الميترونيدازول في ذلك. يسمح الالتهاب في السحايا بنفوذ الدواء إليها. ومن الضروري غالبا مشاركة الفانكومايسين مع المضادات الحيوية الأخرى مثل Ceftriaxone من أجل الحصول على تأثيرات تساندية في معالجة التهاب السحايا. يستقلب هذا الدواء على نحو ضئيل ويطرح 90 إلى 100% منه عبر الارتشاح الكبيبي (الشكل 31-17). [يجب ضبط الجرعة في القصور الكلوي لأن الدواء سيتراكم. العمر النصفي الطبيعي للفانكوميسين 6-10ساعات ويصل إلى 200 ساعة في المرحلة النهائية من الداء الكلوي.]



الشكل 16.31

طيف الفانكومايسين المضاد للمكروبات.

E. التأثيرات الضائرة

تعتبر التأثيرات الجانبية مشكلة خطيرة للفانكوميسين، وتشمل الحمى والقشعريرة والتهاب الوريد في مقر الحقن والتبيغ (متلازمة الرجل الأحمر) وصدمة ناتجة عن إطلاق الهيستامين في حال التسريب السريع. إذا حدثت ارتكاسات متعلقة بالتسريب، انقص معدل تسريب الفانكومايسين بحيث يتم خلال ساعتين، أو قم بزيادة حجم التمديد، أو أعط الهيستامين قبل التسريب بساعة، كما يمكن علاج الارتكاسات بمضادات الهيستامين والستيروئيدات (الشكل 31-18). قد يحدث فقد سمع مرتبط بالجرعة عند المصابين بالقصور الكلوي إذا تراكم الدواء لديهم. تحدث السمية الأذنية والسمية الكلوية بشكل أكثر شيوعا إذا أعطي الفانكومايسين مع دواء آخر (كالأمينوغلايكوزيد) يمكنه أيضا أن يسبب هذه التأثيرات.

VII. دابتومايسين Daptomycin

Daptomycin هو مضاد حيوي، وبيبتيد سكري شحمي حلقي، ويعد بديلاً لأدوية أخرى مثل Quinopristin/Dalfopristin و Linezolid في علاج الأخماج الناجمة عن متعضيات إيجابية الغرام المقاومة، بما فيها MRSA والمكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين (VRE).

A. آلية عمله

عند ارتباط Daptomycin بالغشاء البلازمي الجرثومي يقوم بتحريض زوال استقطاب سريع للغشاء، وهذا يعطل وظائف متعددة للغشاء ويثبط التركيب داخل الخلوي لـ DNA و RNA والبروتين. Daptomycin هو قاتل للجراثيم. ويعتمد القتل الجرثومي على التركيز.

B. الطيف المضاد للجراثيم

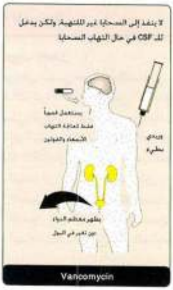
ينحصر طيف فعالية Daptomycin في الجراثيم إيجابية الغرام، بما فيها المكورات العنقودية الحساسة والمقاومة للميثيسيلين، والمكورات العقدية الرئوية، والمكورات العقدية المقيحة، و Corynebactrium jeikeium، والمكورات المعوية البرازية، و E. faecium (بما فيها المقاومة للفانكومايسين، VRE). يستطب Daptomycin لمعالجة الأخماج المختلطة (complicated) في الجلد وملحقاته وتجرثم الدم الناجمة عن المكورات العنقودية الذهبية، بما فيها التهاب الشغاف الخمجي في الجهة اليمنى، أما فعالية المعالجة بـ Daptomycin فلم تثبت بعد. يتم تعطيل Daptomycin بواسطة العوامل الفاعلة بالسطح (surfactant).

C. الطيف المضاد للجراثيم

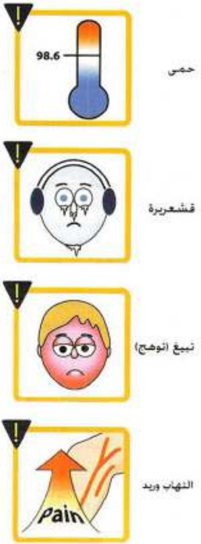
يرتبط Daptomycin مع البروتين بنسبة 90-95%، ويبدو أنه لا يخضع لاستقلاب كبدي، إلا أن الفواصل بين الجرعات يجب أن تضبط في حال وجود تدن في وظيفة الكلية (تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل/د). يعطى الدواء في أخماج الجلد والأنسجة الرخوة بجرعة 4 ملغ/كغ بتسريب وريدي خلال 30 د. وتزداد الجرعة إلى 6 ملغ/كغ عند معالجة تجرثم الدم والتهاب الشغاف.

D. التاثيرات الضائرة

من التأثيرات الأكثر مشاهدة في التجارب السريرية: الإمساك، الغثيان، الصداع، والأرق. كما يحدث ارتفاع في مستويات ناقلات الأمين الكبدية وبعض إنزيمات الفوسفوكيناز، مما يقترح إجراء مراقبة أسبوعية للمريض الذي يتناول هذا الدواء. وبالرغم من عدم تسجيل تداخلات دوائية سريرية مهمة فيوصى بإيقاف إعطاء الستاتينات مؤقتاً أثناء تناول Daptomycin وذلك نظراً لإحتمال حدوث سمية عضلية إضافية.


لا ينفذ إلى السحايا غير الملتهبة، ولكن يدخل للـ CSF في حال التهاب السحايا
يستعمل فموياً فقط لمعالجة التهاب الأمعاء والقولون
وريدي بطيء
يظهر معظم الدواء دون تغير في البول
Vancomycin

الشكل 17.31
إعطاء ومصير الفانكومايسين.


98.6
حمى
قشعريرة
تبيغ (توهج)
Pain
التهاب وريد

الشكل 18.31
بعض التأثيرات الضائرة للفانكوميسين.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.31. مريض مسن مصاب بالسكري، قُبل في المشفى بسبب إصابته بذات الرئة. أظهر فحص القشع وجود عصيات سلبية الغرام. أعطي المريض أمبيسلين وريدياً، وبعد يومين لم يتحسن المريض وبين التقرير المخبري أن الجرثوم هو مستدمية نزلية منتجة لبيتا-لاكتاماز. ما هو الكورس العلاجي المستطب؟

A. استمرار استعمال الأمبيسلين وريدياً.

B. التحول إلى Cefotaxime وريدياً.

C. التحول إلى الفانكوميسين فموياً.

D. إضافة الجنتاميسن إلى المعالجة مع الأمبيسلين.

الجواب الصحيح = B. إن cefotaxime هو سيفالوسبورين من الجيل الثالث غير قابل للحلمهة بالبيتا-لاكتاماز وهو مبيد جرثومي ويمتلك بضع تأثيرات جانبية. من غير المناسب الاستمرار بالأمبيسيلين لأن الجرثوم يقاومه. يستعمل الفانكوميسين لمعالجة الأخماج الخطيرة الناجمة عن المكورات إيجابية الغرام المقاومة للبيتا-لاكتام (المستدمية النزلية هي سلبية الغرام). يمتلك الجنتاميسين بعض الفعالية ضد المستدمية النزلية ولكنه يسبب أيضاً تأثيرات ضائرة كالسمية الكلوية التي قد تضر بالمريض.

2.31. مريض كحولي، عمره سبعون عاماً، لديه صحة فموية سيئة، وسيخضع لقلع الأسنان المتبقية لديه ووضع طقم أسنان. وهو مصاب بتضيق الدسام التاجي مع قصور قلبي خفيف، ويعالج بالكابتوبريل وديجوكسين والفيوروزيمايد. وبناء على ذلك، فقد قرر طبيب الأسنان إعطاءه معالجة وقائية بالمضادات الحيوية قبل الإجراء السني، فأي من الأدوية التالية سوف يصف له؟

A. Vancomycin.

B. Amoxicillin.

C. Tetracycline.

D. Cotrimoxazole.

E. Imipenem.

الجواب الصحيح = B. قد يسبب قلع الأسنان المتعدد تجرثم الدم. ويؤهب تضيق الدسام التاجي وقصور القلب لديه لتطور التهاب الشغاف عنده. تشير الدلائل الإرشادية الحالية لجمعية القلب الأمريكية إلى استعمال الأموكسيسيلين (2 غرام قبل ساعة من الإجراء السني). الفانكوميسين حالياً ليس بديلاً ملائماً للوقاية قبل الإجراءات السنية. إذا كان لدى المريض أرجية تجاه البنسيلينات، يعتبر السيفاليكيسن والسيفادروكسيل والكليندامايسين والكلاريثرومايسين أو الأزيثرومايسين علاجات بديلة للوقاية قبل الإجراءات السنية. يعتبر imipenem غير ملائم لأن طيفه واسع جداً ومتوفر فقط للإعطاء عبر الوريد.

3.31. مريض مصاب بمرض مفصلي تنكسي، سيخضع لتبديل مفصل الورك. قرر الجراح المعالجة بالمضادات الحيوية قبل العملية لتجنب المضاعفات الناجمة عن خمج ما بعد العملية. تعاني المشفى من مشكلة MRSA هامة. أي من المضادات الحيوية التالية سوف يختار الجراح؟

A. Ampicillin.

B. Imipenem/ Cilastatin.

C. Gentamycin/ Piperacillin.

D. Vancomycin.

E. Cefazolin.

الجواب الصحيح = D. المضاد الحيوي الوحيد من هذه القائمة الفعال ضد المكورات العنقودية المذهبة المقاومة على الميثيسيلن هو الفانكوميسين.

4.31. شاب عمره 35 عاماً، عاد إلى منزله قادماً من رحلة في الشرق الأقصى، يشتكي من صعوبة التبول ومفرزات إحليلية قيحية منذ ثلاثة أيام، فشُخصَت له سيلانا بنيا. أي من المعالجات التالية ملائمة؟

A. Ceftriaxone IM.

B. Penicillin G IM.

C. Grentamycin IM.

D. Piperacillin /Tazobactam.

E. Vancomycin IV.

الجواب الصحيح = A. معظم أخماج المكورات البنية تقاوم البنسيلينات والتي تعد الدواء المختار سابقاً. المضادات الحيوية الأخرى غير ملائمة.

32

مثبطات تركيب البروتين

I. نظرة عامة

يمارس عدد من المضادات الحيوية تأثيره المضاد للجراثيم باستهداف الريبوزومات الجرثومية التي تملك مكونات مختلفة بنيوياً عن الريبوزومات الهيولية عند الثدييات. وعموما فالريبوزومات الجرثومية (70s) أصغر من ريبوزومات الثدييات (80s)، وتتألف من تحت وحدتين 50s و 30s (بالمقارنة مع 60s و 40s عند الثدييات). إن الريبوزومات المتقدرية عند الثدييات كثيرة الشبه بالريبوزومات الجرثومية، ولذلك وبالرغم من أن الأدوية التي تتداخل مع الأهداف الجرثومية تعف عادة عن خلايا المضيف فإن المستويات العالية من بعض الأدوية كـ Chloramphenicol و Tetracyclines يمكن أن تسبب تأثيرات سمية كنتيجة للتداخل مع الريبوزومات المتقدرية. يظهر الشكل 32-1 الأدوية التي يناقشها هذا الفصل.

II. التتراسايكلينات Tetracyclines

التتراسايكلينات مجموعة من المركبات المتعلقة ببعضها بشدة والتي تتألف كما يوحي اسمها من 4 حلقات متصلة معا بجملة من الروابط الاقترانية المزدوجة. إن الاستبدالات في هذه الحلقات مسؤولة عن تنوع الحرائك الدوائية للتتراسايكلينات يؤدي إلى اختلاف بسيط في نجاعتها السريرية.

A. آلية التأثير

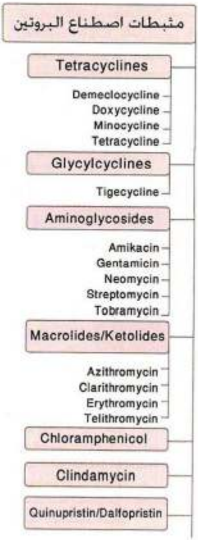
يتم دخول هذه الأدوية إلى العضويات الحساسة بوساطة الانتشار المنفعل وآلية النقل البروتينية المعتمدة على الطاقة التي يتفرد بها الغشاء الهيولي الداخلي الجرثومي، وتقوم السلالات غير المقاومة بتركيز التتراسلكين داخل الخلية، فيرتبط الدواء بشكل عكوس مع الوُحَيدة 30S للريبوزوم الجرثومي مما يؤدي إلى منع وصول Amino-acyl-tRNA إلى المعقد ريبوزوم–mRNA في موضع الاستقبال، وبذلك يتم تثبيط تركيب البروتين في الخلية الجرثومية (الشكل 32-2).

B. الطيف المضاد للجراثيم

إن التتراسايكلينات، كصادات مثبطة للجراثيم واسعة الطيف، تعد فعالة ضد إيجابيات وسلبيات الغرام، كما تؤثر في الوقت نفسه على عضويات أخرى غير الجراثيم. كما تعتبر الأدوية المختارة لعلاج الأخماج المبينة في الشكل (32-3).

C. المقاومة

المقاومة واسعة الانتشار تجاه التتراسلكينات تحد من استخدامها السريري. إن عامل المقاومة (R) الطبيعي والمصادف بشكل شائع يجعل المتعضية غير قادرة على تجميع الدواء

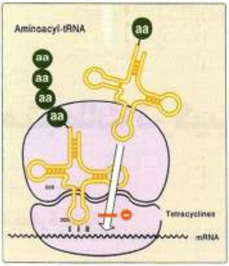

مثبطات اصطناع البروتين
Tetracyclines
Demeclocycline
Doxycycline
Minocycline
Tetracycline
Glycylcyclines
Tigecycline
Aminoglycosides
Amikacin
Gentamicin
Neomycin
Streptomycin
Tobramycin
Macrolides/Ketolides
Azithromycin
Clarithromycin
Erythromycin
Telithromycin
Chloramphenicol
Clindamycin
Quinupristin/Dalfopristin

الشكل 1.32
مخطط يبين مثبطات تركيب البروتين.

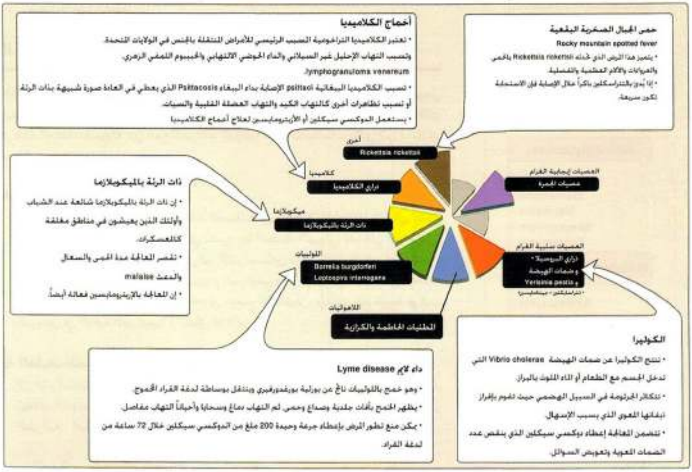
فيها، فتصبح مقاومة له. ويحدث ذلك بالاعتماد على الإخراج الفعَّال للدواء بواسطة بروتين المقاومة (TetA) المرمَّز على البلاسميد وبوجود شوارد المغنزيوم. كما ذكرت آليات مقاومة أخرى أقل أهمية للمقاومة الجرثومية للتتراسايكلين مثل التعطيل الأنظيمي للدواء وتركيب بروتينات جرثومية تمنع التتراسايكلين من الارتباط بالريبوزوم. إن أي عضوية تقاوم أي مركب تتراسايكليني تكون مقاومة لكل التتراسيكلينات، وأكثر العنقوديات المنتجة للبنسيليناز غير حساسة للتتراسيكلينات حالياً.

D. الحرائك الدوائية

1. **الامتصاص:** تمتص جميع التتراسايكلينات بعد إعطائها عن طريق الفم بشكل كاف ولكنه غير كامل (الشكل 32-4). ولكن تناول هذه الأدوية مع مشتقات الألبان ينقص من امتصاصها بسبب تشكل مركبات خالبة Chelates غير قابلة للامتصاص مؤلفة من التتراسايكلين وشوارد الكالسيوم. وتتشكل هذه الخوالب غير القابلة للامتصاص أيضاً باتحاد التتراسايكلين مع الشوارد الثنائية والثلاثية (كتلك الموجودة في مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم والألومينوم وكذلك في المستحضرات الحاوية على الحديد). [ملاحظة: يسبب هذا الأمر مشكلة إذا أقدم المريض بنفسه على معالجة الانزعاج الشرسوفي الناجم عن استعمال التتراسايكلين مع مضادات الحموضة (الشكل 32-5).] يمتص كل من Doxycycline و Minocycline بشكل كامل تقريباً بالطريق الفموي. Doxycycline هو التتراسايكلين المفضل حالياً للطريق الخلالي.


Aminoacyl-tRNA
aa
aa
aa
aa
aa
50S
30S
Tetracyclines
mRNA

الشكل 2.32
ترتبط التتراسايكلينات إلى الوحيدة الريبوزومية 30s فتمنع ارتباط الريبوزوم بـ Aminoacyl-tRNA.
aa = amino acid



أخماج الكلاميديا

- تعتبر الكلاميديا التراخومية المسبب الرئيسي للأمراض المنتقلة بالجنس في الولايات المتحدة، وتسبب التهاب الإحليل غير السيلاني والداء الحوضي الالتهابي والحبيبوم اللمفي الزهري lymphogranuloma venereum.
- تسبب الكلاميديا الببغائية psittaci الإصابة بداء الببغاء Psittacosis الذي يعطي في العادة صورة شبيهة بذات الرئة أو تسبب تظاهرات أخرى كالتهاب الكبد والتهاب العضلة القلبية والسبات.
- يستعمل الدوكسي سيكلين أو الأريثرومايسين لعلاج أخماج الكلاميديا

حمى الجبال الصخرية البقعية
Rocky mountain spotted fever

- يتميز هذا المرض الذي تحدثه Rickettsia rickettsii بالحمى والعرواءات والآلام العضلية والمفصلية.
- إذا بُدئ بالتتراسكلين باكراً خلال الإصابة فإن الاستجابة تكون سريعة.

ذات الرئة بالميكوبلازما

- إن ذات الرئة بالميكوبلازما شائعة عند الشباب وأولئك الذين يعيشون في مناطق مغلقة كالمعسكرات.
- تقصر المعالجة مدة الحمى والسعال والدعث malaise
- إن المعالجة بالإريثرومايسين فعالة أيضاً.

داء لايم Lyme disease

- وهو خمج باللولبيات ناجم عن بورلية بورغدورفيري وينتقل بوساطة لدغة القراد المخموج.
- يظهر الخمج بآفات جلدية وصداع وحمى، ثم التهاب دماغ وسحايا وأحياناً التهاب مفاصل.
- يمكن منع تطور المرض بإعطاء جرعة وحيدة 200 ملغ من الدوكسي سيكلين خلال 72 ساعة من لدغة القراد.

الكوليرا

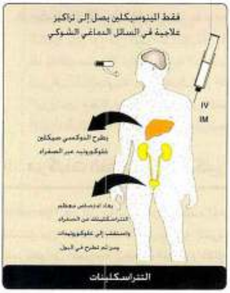
- تنتج الكوليرا عن ضمات الهيضة Vibrio cholerae التي تدخل الجسم مع الطعام أو الماء الملوث بالبراز.
- تتكاثر الجرثومة في السبيل الهضمي حيث تقوم بإفراز ذيفانها المعوي الذي يسبب الإسهال.
- تتضمن المعالجة إعطاء دوكسي سيكلين الذي ينقص عدد الضمات المعوية وتعويض السوائل.

أخرى
Rickettsia rickettsii
كلاميديا
ذراري الكلاميديا
ميكوبلازما
ذات الرئة بالميكوبلازما
اللولبيات
Borrelia burgdorferi
Leptospira interrogans
اللاهوائيات
المطثيات الحاطمة والكزازية
العصيات إيجابية الغرام
عصيات الجمرة
العصيات سلبية الغرام
ذراري البروسيلا *
و ضمات الهيضة
و Yersinia pestis
* تتراسايكلين + جنتامايسين

الشكل 3.32
التطبيقات العلاجية الرئيسية للتتراسيكينات.

2. **التـوزع**: تتركز التتراسـايكلينات في الكبد والكلية والطحـال والجلد، وترتبط مع الأنسجة الآخذة بالتكلس (مثل الأسنان والعظام) ومع الأورام الحاوية على كمية كبيرة من الكالسـيوم مثل سـرطانة المعدة، كما تنفذ إلى معظم سـوائل الجسـم بشـكل كاف. وعلى الرغم من نفوذ التتراسايكلينات إلى السائل الدماغي الشوكي (CSF) فإن مسـتوياتها غـير كافية لتحقيق الفعالية العلاجية المطلوبة، باسـتثناء الـ Minocycline الـذي يدخـل الدماغ في حال عـدم وجود التهـاب ويظهر أيضاً في اللعـاب والدمـع، وعلى الرغم من أنـه مفيد في التخلص من حالـة حمل المكورات السـحائية إلا أنه غير فعال في معالجة أخماج الجملة العصبية المركزية. إن جميع التتراسايكلينات تعبر الحاجز المشيمي حيث تتركز في عظام وأسنان الجنين.

3. **المصـير**: تتركـز جميـع التتراسـايكلينات في الكبد، حيث تسـتقلب بشـكل جزئي وتقترن مع حمض الغلوكوروني لتشـكل غلوكورونيدات ذوابة. يطرح الدواء الأصلي و/أو مسـتقلباته عـن طريق الصفراء. يعاد امتصاص معظم التتراسـايكلينات في الأمعـاء عـبر الدوران الكبدي المعوي لتدخل البول بالرشـح الكـبي، ولذلك تزداد أعمارهـا النصفية عند انسـداد القناة الصفراوية أو القصـور الكبدي أو الكلوي، ويسـتثنى من ذلك الـ Doxycycline الذي يطـرح عبر الصفراء إلى البراز بخلاف التتراسايكلينات الأخرى، ولذلك يمكن استخدامه في معالجة الأخماج عند المرضى المصابـين باضطراب الوظيفة الكلوية. [ملاحظة: يطرح الـ Tetracycline أيضاً في حليب الثدي.]


فقط المينوسيكلين يصل إلى تراكيز علاجية في السائل الدماغي الشوكي
IV
IM
يطرح الدوكسي سيكلين غلوكورونيد عبر الصفراء
يعاد امتصاص معظم التتراسكلينات من الصفراء وتستقلب إلى غلوكورونيدات ومن ثم تطرح في البول
التتراسكلينات

الشكل 4.32
طرق إعطاء ومصير التتراسايكلينات.

E. التأثيرات الجانبية

1. **الانزعاج الهضمي**: تنجم الضائقة الشرسـوفية عادة عن تخريش مخاطية المعدة (الشـكل 32-6) وهـي المسـؤولة عن عدم مطاوعة المرضـى المعالجين بهذه الأدوية، ويمكن تجنب ذلك بتناول الدواء مع الأطعمة الأخرى غير مشتقات الألبان.

2. **التأثيرات على الأنسـجة المتكلسـة**: يحدث الترسـب في العظم والأسنان البدئية خلال حدوث التكلس عند الأطفال الآخذين بالنمو مما يسبب عسر تصبغ ونقص تصنع الأسنان بالإضافة إلى إعاقة مؤقتة للنمو.

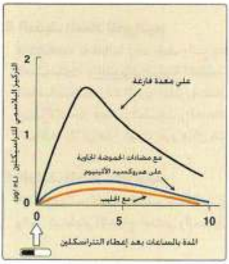
3. **سمية كبدية قاتلة**: تحدث عند النساء الحوامل اللواتي تناولن جرعات عالية من التتراسايكلينات وخصوصاً إذا كن مصابات بالتهاب حويضة وكلية.

4. **سميـة ضيائيـة**: قـد يحـدث حـرق شمسـي شـديد عنـد المرضـى المعالجـين بالتتراسـايكلين لدى تعرضهم لأشعة الشمس أو الأشعة فوق البنفسجية. وأكثر ما تصادف هذه السمية باستخدام الـ Demeclocycline و Doxycycline و Tetracycline.

5. **المشـكلات الدهليزيـة**: تحدث هـذه التأثـيرات الجانبية (دوار، غثيـان، إقياء) باسـتخدام الـ Minocycline الـذي يتركـز في اللمـف الباطـن في الأذن ويؤثر على وظيفتها، كما قد يسبب الـ Doxycycline تأثيرات دهليزية أيضاً.

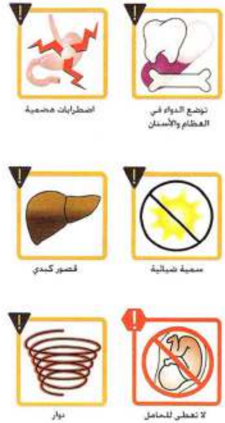
6. **الـورم المخـي الكاذب**: هو فرط توتر داخل قحفي سـليم يحدث عند البالغين على نحو نادر، يتميز بالصداع وتشوش الرؤية، وبالرغم من أن إيقاف الدواء يؤدي إلى تحسن الحالة فإنه من غير الواضح ما إذا كان لذلك عقابيل دائمة.

7. **الأخمـاج الإضافيـة**: قـد تحـدث زيادة في نمـو المبيضـات (في المهبل مثـلاً) أو المنقوديـات المقاومة (في الأمعـاء). وذكرت حالات من التهاب الكولون الغشـائي الكاذب بسبب زيادة نمو المطثيات الصعبة.



الشكل 5.32
تأثير الحموضة والحليب على امتصاص التتراسايكلين.

8. **مضادات الاستطباب:** يجب عدم معالجة المرضى المصابين بخلل في الوظيفة الكلوية بأي نوع من التتراسايكلينات (ما عدا الـ Doxycycline) حيث أن تراكمها قد يفاقم مشكلة ارتفاع آزوت الدم موجودة مسبقاً (مستوى أعلى من الطبيعي للمركبات الحاوية على البولة أو الآزوت في الدم) وذلك بالتأثير على تركيب البروتين مما يحرض تقويض الحموض الأمينية. كما يجب تجنب استعمال التتراسايكلينات عند الحوامل والمرضعات والأطفال دون 8 سنوات.



الشكل 6.32
بعض التأثيرات الجانبية للتتراسايكلين.

III. مركبات الغلايسيل سايكلين Glycylclines

Tigecycline هو أول دواء متوفر من هذه المجموعة الجديدة من المضادات الحيوية، وهو مشتق من Aminocycline الذي يشبه التترسايكلينات بنيوياً، وله فعالية واسعة الطيف ضد العوامل الممرضة إيجابية الغرام والمقاومة لأدوية متعددة، وبعض المتعضيات سلبية الغرام، والمتعضيات اللاهوائية. وهو مستطب لمعالجة الأخماج المختلطة في الجلد والنسج الرخوة وداخل البطن.

A. آلية الفعل

Tigecycline يبدي فعلاً مثبطاً لجراثيم من خلال الارتباط بشكل عكوس مع الوحيدة الريبوزومية 30S وتثبيط ترجمة البروتين.

B. الطيف المضاد للجراثيم

Tigecycline له فعالية ذات طيف واسع وممتد، وتتضمن العنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيللين، والعقديات الرئوية المقاومة لأدوية متعددة، وذراري أخرى حساسة من العقديات، والمكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين، والجراثيم سلبية الغرام المنتجة لبيتا لاكتاماز ممتد الطيف، و Acinetobacter baumannii، والكثير من المتعضيات الهوائية. إلا أن هذا الدواء غير فعال ضد المتقلبات و Providencia والزوائف.

C. الطيف المضاد للجراثيم

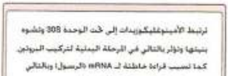
Tigecycline تم تصنيعه للتغلب على الذراري المستجدة مؤخراً والمقاومة للتتراسايكلينات والتي تستخدم الإخراج الخلوي والحماية الريبوزومية لتشكيل المقاومة.

D. الحرائك الدوائية

بعد 30-60 دقيقة من تسريبه الوريدي كل 12 ساعة يتوزع الـ Tigecycline بشكل واسع في البلازما وأنسجة الجسم، ولا يخضع لاستقلاب كبدي مهم، ولكنه يطرح بشكل أساسي عبر الصفراء ثم إلى البراز. لا ضرورة لضبط الجرعة عند المصابين بضعف وظيفة الكلية، ولكنه ضروري في القصور الكبدي الشديد.

E. التأثيرات الضائرة

Tigecycline دواء جيد التحمل، وتأثيراته الضائرة الرئيسية مشابهة لمجموعة التتراسايكلينات. وفي التجارب السريرية، كانت التأثيرات الأكثر حدوثاً هي الغثيان والإقياء، وتتضمن التأثيرات الأخرى المشابهة لتأثيرات التتراسايكلين كلاً من الورم الدماغي الكاذب وسوء تلون الأسنان الدائمة عندما يستعمل خلال تطور الأسنان، وأذية جنينية عندما يعطى لامرأة حامل.


ترتبط الأمينوغليكوزيدات إلى تحت الوحدة 30S وتشوه بنيتها وتؤثر بالتالي في المرحلة البدئية لتركيب البروتين. كما تسبب قراءة خاطئة لـ mRNA (الرسول) وبالتالي تسبب طفرات أو إنهاء باكر للسلسلة.

الشكل 7.32
آلية تأثير الأمينوغلايكوزيدات.

F. التداخلات الدوائية

Tigecycline لا يخضع لاستقلاب من قبل إنزيمات السايتوكروم P450 الكبدية، ولذلك فلن يتأثر بالأدوية التي تحرض أو تثبط هذه الإنزيمات. ومع أن Tigecycline لا يؤثر بشكل هام على زمن البروثرومبين، ولكن وجد أنه يثبط تصفية الوارفارين، ولذلك يوصى بمراقبة مضادات التخثر بشكل وثيق عندما يعطى الـ Tigecycline مع الوارفارين. لا ضرورة لضبط جرعة الديجوكسين عندما يعطى مع الـ Tigecycline حتى ولو زاد C_{max} للديجوكسين. وقد تصبح مانعات الحمل الفموية أقل فعالية عندما تعطى مع Tigecycline ولذلك يقترح استعمال طريقة أخرى لمنع الحمل عندئذ.

IV. الأمينوغلايكوزيدات

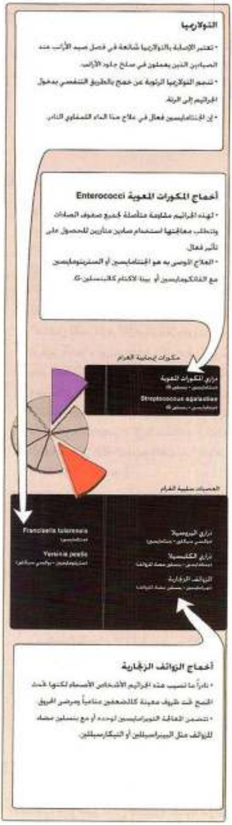
كانت الأمينوغلايكوزيدات تعد الدعامة الأساسية لعلاج الأخماج الخطيرة بالعصيات سلبية الغرام الهوائية، ولكن بسبب سميتها الخطيرة فقد تم استبدالها بشكل جزئي بمضادات حيوية أكثر أماناً مثل الجيل الثالث والرابع للسيفالوسبورينات ومركبات الكوينولون المفلورة ومركبات الكاربابينام. إن الأمينوغلايكوزيدات المشتقة من فطور الـ Streptomyces لها اللاحقة (mycin-)، في حين أن المشتقة من الـ Micromonospora لها اللاحقة (micin-). يأخذ كل من الـ Aminoglycosides والـ Aminocyclitol اسمها من بنيتها الحاوية على سكرين أمينيين مرتبطين برابط غلايكوزيدي إلى نواة هيكسوز (Aminocyclitol) مركزية. كما أن بنيتها الشاردية المتعددة موجبة الشحنة تحول دون عبورها بسهولة عبر أغشية النسج. يعتقد أن جميع أفراد هذه العائلة تثبط اصطناع البروتين الجرثومي بواسطة آلية محددة لـ Streptomycin كما هو موصوف أدناه.

A. آلية الفعل

إن العضويات سلبية الغرام الحساسة تسمح للأمينوغلايكوزيدات بالانتشار عبر قنوات البورين Porin في أغشيتها الخارجية، وتمتلك هذه المتعضيات أيضاً جهازاً معتمداً على الأوكسيجين ينقل الدواء عبر الغشاء الهيولي. بعد ذلك يرتبط المضاد الحيوي بالوحيدة الريبوزمية 30S قبل تشكل الريبوزوم (الشكل 32-7) حيث تتدخل هناك في تجميع الجهاز الريبوزومي الوظيفي، و/أو يمكنها أن تجعل الوحيدة 30S تخطئ في قراءة للشيفرة الوراثية. وتنضب البوليزومات، لأن الأمينوغلايكوزيدات توقف عملية تفكيك وتجميع البوليزومات. [ملاحظة: تتساند الأمينوغلايكوزيدات مع المضادات الحيوية من البيتا لاكتام لأن الأخيرة تؤثر في تركيب جدار الخلية مما يعزز انتشار الأمينوغلايكوزيدات إلى داخل الجرثوم.]

B. الطيف المضاد للجراثيم

الأمينوغلايكوزيدات فعالة في المعالجة التجريبية للأخماج التي يشك أنها ناجمة عن عصيات سلبية الغرام هوائية، بما فيها الزوائف الزنجارية Pseudomonas Aeruginosa. وللوصول إلى تأثير إضافي أو تآزري فإنها تشارك غالباً مع صاد من β-لاكتام أو Vancomycin أو أي دواء فعال ضد الجراثيم اللاهوائية. إن جميع الأمينوغلايكوزيدات قاتلة للجراثيم والآلية غير معروفة إذ أن الصادات الأخرى التي تؤثر على تركيب البروتين هي عموماً مثبطة للنمو الجرثومي. [ملاحظة: الأمينوغلايكوزيدات فعالة فقط على العضويات الهوائية لأن اللاهوائية المجبرة (Strict Anaerobes) تفتقر إلى جهاز النقل المعتمد على الأوكسجين.] يبين الشكل 32-8 بعض التطبيقات العلاجية لأربعة من الأمينوغلايكوزيدات شائعة الاستخدام وهي Amikacin وGentamicin وTobramycin وStreptomycin.



التولاريميا

- تعتبر الإصابة بالتولاريميا شائعة في فصل صيد الأرانب عند الصيادين الذين يعملون في سلخ جلود الأرانب.
- تنجم التولاريميا الرئوية عن خمج بالطريق التنفسي بدخول الجراثيم إلى الرئة.
- إن الجنتامايسين فعال في علاج هذا الداء اللمفاوي النادر.

أخماج المكورات المعوية Enterococci

- لهذه الجراثيم مقاومة متأصلة لجميع صفوف الصادات وتتطلب معالجتها استخدام صادين متآزرين للحصول على تأثير فعال.
- العلاج الموصى به هو الجنتامايسين أو الستربتومايسين مع الفانكومايسين أو بيتا لاكتام كالبنسلين-G.

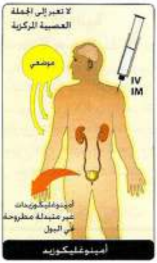
أخماج الزوائف الزنجارية

- نادراً ما تسبب هذه الجراثيم الأشخاص الأصحاء لكنها تُحدث الخمج تحت ظروف معينة كالمضعفين مناعياً ومرضى الحروق.
- تتضمن المعالجة التوبرامايسين لوحده أو مع بنسلين مضاد للزوائف مثل البيبراسيللين أو التيكارسيللين.

الشكل 8.32
التطبيقات العلاجية للأمينوغلايكوزيدات.

C. المقاومة

يمكن أن تنجم المقاومة عن: 1) نقص قبط الدواء في حال غياب الجهاز الناقل للأمينوغلايكوزيدات والمعتمد على الأوكسجين أو عند غياب قنوات البورين، وعن 2) تركيب إنزيمات المرافق للبلازميد (مثل إنزيمات أسيتيل ترانسفيراز ونكليوتيديل ترانسفيراز وفوسفوترانسفيراز) التي تعدل وتعطل الأمينوغلايكوزيدات. لكل من هذه الإنزيمات نوعيته الخاصة تجاه أمينوغلايكوزيد ما، ولهذا فالمقاومة المتصالبة ليست حتمية. [Amikacin أقل عرضة لهذه الإنزيمات من الأمينوغلايكوزيدات الأخرى.]


لا تعبر إلى الجملة العصبية المركزية
موضعي
IV
IM
أمينوغليكوزيدات غير متبدلة مطروحة في البول
أمينوغليكوزيد

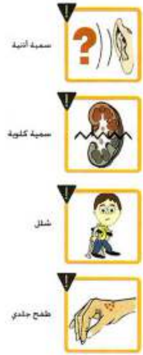
الشكل 9.32
طرق إعطاء ومصير الأمينوغلايكوزيدات.

D. الحرائك الدوائية

1. **طرق الإعطاء:** إن البنية متعددة الشوارد وعالية القطبية للأمينوغلايكوزيدات تمنع امتصاصها بشكل كاف بعد إعطائها عن طريق الفم (الشكل 32-9)، ولذلك فإن جميع الأمينوغلايكوزيدات (ما عدا Neomycin) يجب أن تعطى بالطريق الخلالي للوصول إلى مستويات مصلية كافية. [ملاحظة: إن السمية الكلوية الشديدة المرافقة لإعطاء الـ Neomycin تمنع من استعماله حقناً، وإن استعماله الحالي محصور بالتطبيق الموضعي في الأخماج الجلدية أو فموياً لتهيئة الأمعاء قبل الجراحة.] يعتمد التأثير القاتل للجراثيم للأمينوغلايكوزيدات على التركيز والزمن، مما يعني أن زيادة تركيز الدواء يزيد معدل الإبادة. كما تملك الأمينوغلايكوزيدات تأثيرات تستمر بعد إعطائها (تأثيراً متأخراً). وبسبب هذه الخصائص يمكن استخدامها بجرعة وحيدة في اليوم مما يقلل من تكلفة استعمالها ومخاطرها السمية. يستثنى من ذلك استخدامها عند الحوامل، وفي أخماج الولدان والتهاب الشغاف الجرثومي حيث توصف هنا بجرعات مجزأة كل 8 ساعات. [ملاحظة: يتم وصف الجرعات وحساب مقاديرها اعتماداً على كتلة الجسم الغث بعد حذف كمية الدهون منها لأن الأمينوغلايكوزيدات لا تنتشر في الدسم.]

2. **التوزع:** تمتلك جميع الأمينوغلايكوزيدات حرائك دوائية متشابهة، وتكون مستوياتها في معظم الأنسجة منخفضة، كما أن نفوذها إلى معظم سوائل الجسم غير ثابت، وتكون تراكيزها في السائل الدماغي الشوكي غير كافية حتى في حال كون السحايا ملتهبة. ويمكن حقن جميع الأمينوغلايكوزيدات باستثناء النيومايسين في المسافة تحت العنكبوتية أو تحت الجافية (تحت القراب) أو ضمن البطينات. إن ما يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار هو أن التراكيز العالية للأمينوغلايكوزيدات تتراكم في القشر الكلوي واللمف الباطن والظاهر في الأذن الداخلية الأمر الذي يساهم في سميتها الكلوية والأذنية. جميع الأمينوغلايكوزيدات تعبر الحاجز المشيمي ويمكن أن تتراكم في البلازما الجنينية والسائل الأمنيوسي.

3. **المصير:** لا يحدث استقلاب للأمينوغلايكوزيدات في جسم المضيف، وتُفرز جميعها بسرعة في البول (الشكل 32-9)، وبشكل رئيسي عن طريق الرشح الكبي، وتتراكم عند المصابين بالقصور الكلوي مما يتطلب تعديل الجرعة.



الشكل 10.32
بعض التأثيرات الجانبية للأمينوغلايكوزيدات.

E. التأثيرات الجانبية

من الضروري مراقبة المستويات البلازمية لـ Tobramycin و Gentamicin و Amikacin لتجنب التراكيز التي تسبب سمية مرتبطة بالجرعة (الشكل 32-10). [ملاحظة: عندما تعطى الأمينوغلايكوزيدات لمرتين أو ثلاث في اليوم فيجب قياس كل من المستويات الذروية Peak Levels والمستويات الدنيا Trough Levels (حيث تعرّف الأولى بأنها المستويات التي يصلها الدواء بعد 30 د إلى 1 ساعة من إعطائه، أما الثانية فهي المستويات التي يمكن الحصول عليها مباشرة قبل تناول الجرعة التالية) وعندما يكون المريض معالجاً بجرعة وحيدة يومياً فنحتاج لمراقبة المستوى الأدنى فقط.] إن

العوامل المتعلقة بالمريض مثل السن المتقدم والتعاطي السابق للأمينوغلايكوزيدات والمرض الكبدي تهيئ المرضى لظهور التأثيرات الضائرة. المتقدمون بالسن هم أكثر عرضة للسمية الكلوية والأذنية.

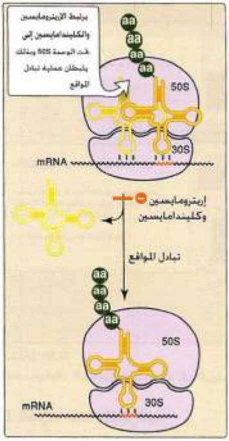
1. **السمية الأذنية:** تتعلق السمية الأذنية (الحلزونية والدهليزية) بشكل مباشر بالمستويات البلازمية الذروية العالية ومدة المعالجة، حيث يتراكم الدواء في اللمف الظاهر واللمف الباطن للأذن الداخلية، وتتعلق شدة السمية بعدد الخلايا المشعرة المتخربة ضمن عضو كورتي). قد يكون الصمم غير قابل للتراجع وقد يطال الجنين ضمن الرحم، وإن المريض الذي يتناول في الوقت نفسه دواء آخر ساماً للأذن مثل مدرات العروة (Furosemide أو Bumetanide أو Ethacrynic acid) أو Cisplatin معرض بشكل خاص للسمية. قد يحدث أيضاً دوار واضطراب توازن (خصوصاً عند المرضى المعالجين بال Streptomycin) بسبب تأثير هذه الأدوية على الجهاز الدهليزي.
2. **السمية الكلوية:** إن احتباس الأمينوغلايكوزيدات في خلايا النبيب القريب يؤدي إلى اضطراب عمليات النقل المتواسطة بالكالسيوم، ويسبب ذلك أذية كلوية تتراوح من قصور كلوي خفيف عكوس إلى نخر أنبوبي حاد شديد قد يكون غير قابل للتراجع.
3. **الشلل العصبي العضلي:** يحدث هذا التأثير الجانبي عادة بعد حقن الأمينوغلايكوزيدات بجرعات كبيرة ضمن البريتوان أو داخل جوف الجنب. إن آلية هذا الشلل هي نقص تحرر الأسيتيل كولين من النهايات العصبية قبل الموصل بالإضافة إلى نقص حساسية الموضع بعد المشبك. والمرضى المصابون بالوهن العضلي الوخيم هم بشكل خاص ذوي خطورة عالية. وإن الإعطاء السريع لغلوكونات الكالسيوم أو ال Neostigmine يمكن أن يؤدي إلى معاكسة الحصار.
4. **التظاهرات التحسسية:** التهاب الجلد بالتماس هو تأثير شائع لدى الاستخدام الموضعي لـ Neomycin.

IV. الماكروليدات

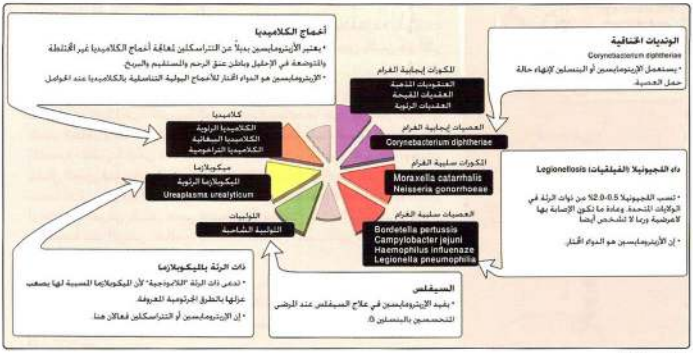
الماكروليدات مجموعة من الصادات الحيوية ذات بنية لاكتونية كبيرة الحلقة يرتبط بها جزيء أو أكثر من السكاكر منزوعة الأوكسجين. Erythromycin هو الدواء الأول الذي دخل في الاستخدام السريري كدواء مختار وكبديل عن البنسلين عند المرضى المتحسسين لمركبات β لاكتام. المركبات الأحدث من هذه الزمرة، Clarithromycin (وهو Erythromycin مضاف له الميثيل) و Azithromycin (له حلقة لاكتونية أكبر)، لها خواص مشابهة لهذا الأخير وأخرى متفوقة عليه. Telithromycin هو مشتق نصف صنعي لـ Erythromycin وهو أول مضاد حيوي يحتوي على ketolide تمت المصادقة عليه ويطبق الآن في الاستعمال السريري. الكيتوليدات والماكروليدات لها تغطية متشابهة جداً ضد الجراثيم، إلا أن الكيتوليدات فعالة ضد العديد من الذراري إيجابية الغرام المقاومة للماكروليدات.

A. آلية الفعل

ترتبط الماكروليدات بشكل غير عكوس بتحت الوحدة 50S للريبوزوم الجرثومي وبذلك تثبط خطوات تبادل المواقع في سياق تركيب البروتين (الشكل 32-11)، وربما تثبط مراحل أخرى أيضاً كمرحلة Transpeptidation. وتعتبر الماكروليدات بشكل عام كابحة لنمو الجراثيم، ولكنها يمكن أن تكون قاتلة لها بالجرعات العالية. إن مقر الارتباط لهذه الأدوية مطابق أو قريب جداً من الموقع الخاص بال Clindamycin وال Chloramphenicol.


يرتبط الإريثرومايسين والكليندامايسين إلى تحت الوحدة 50S وبذلك يثبطان عملية تبادل المواقع
aa
aa
aa
aa
50S
30S
mRNA
إريثرومايسين وكليندامايسين
تبادل المواقع
aa
aa
aa
aa
50S
30S
mRNA

الشكل 11.32
آلية تأثير كل من الإريثرومايسين والكليندامايسين.



كلاميديا
الكلاميديا الرئوية
الكلاميديا الببغائية
الكلاميديا التراخومية
ميكوبلازما
الميكوبلازما الرئوية
Ureaplasma urealyticum
اللولبيات
اللولبية الشاحبة
المكورات إيجابية الغرام
العنقوديات الذهبية
العقديات القيحة
العقديات الرئوية
العصيات إيجابية الغرام
Corynebacterium diphtheriae
المكورات سلبية الغرام
Moraxella catarrhalis
Neisseria gonorrhoeae
العصيات سلبية الغرام
Bordetella pertussis
Campylobacter jejuni
Haemophilus influenaze
Legionella pneumophila

أخماج الكلاميديا

- يعتبر الأزيثرومايسين بديلاً عن التتراسكلين لمعالجة أخماج الكلاميديا غير المختلطة والمتوضعة في الإحليل وباطن عنق الرحم والمستقيم والبربخ.
- الأزيثرومايسين هو الدواء المختار للأخماج البولية التناسلية بالكلاميديا عند الحوامل.

الوتديات الخناقية

Corynebacterium diphtheriae

- يستعمل الإريثومايسين أو البنسلين لإنهاء حالة حمل العصية.

داء اللجيونيلا (الفيلقيات) Legionellosis

- تسبب اللجيونيلا 0.5-2.0% من ذوات الرئة في الولايات المتحدة، وعادة ما تكون الإصابة بها لاعرضية وربما لا تشخص أيضاً
- إن الأزيثرومايسين هو الدواء المختار.

ذات الرئة بالميكوبلازما

- تدعى ذات الرئة "اللانموذجية" لأن الميكوبلازما المسببة لها يصعب عزلها بالطرق الجرثومية المعروفة.
- إن الإريثرومايسين أو التتراسكلين فعالان هنا

السيفلس

- يفيد الإريثرومايسين في علاج السيفلس عند المرضى المتحسسين بالبنسلين G.

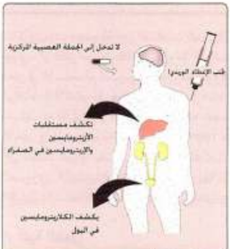
الشكل 12.32
الاستخدامات العلاجية النموذجية للماكروليدات.

B. الطيف المضاد للجراثيم

1. Erythromycin: يؤثر ضد العديد من الجراثيم التي تستجيب على البنسلين G ولذلك فهو يستخدم عند المرضى المتحسسين للبنسلين (الشكل 32-12).
2. Clarithromycin: يشبه بطيفه المضاد للجراثيم طيف الـ Erythromycin بالإضافة إلى فعاليته ضد المستدميات النزلية، كما أن فعاليته المضادة للجراثيم داخل الخلوية (مثل كلاميديا، يوروبلازما، موراكسيلا والفيلقيات Legionella) والملوية البوابية أعلى من فعاليته تجاه Erythromycin.
3. Azithromycin: بالرغم من أنه أقل فعالية من Erythromycin ضد العقديات والعنقوديات، ولكنه أكثر فعالية في الأخماج التنفسية الناجمة عن المستدميات النزلية والـ Moraxella catarrhalis. كما أنه يعتبر المعالجة المفضلة حالياً لالتهاب الإحليل بالكلاميديا التراخومية، وله فعالية ضد معقد المتفطرات الطيرية-داخل الخلوية التي تشاهد عند مرضى الإيدز ومرضى الأخماج المنتشرة.
4. Telithromycin: له طيف شبيه بطيف الـ Azithromycin، كما أن التعديل البنيوي ضمن الكيتوليدات يبطل آليات المقاومة الأكثر شيوعاً (المتواسطة بالميثيلاز والمتواسطة بالإخراج الخلوي) التي تجعل الماكروليدات غير فعالة.

C. المقاومة

لقد أصبحت المقاومة لا Erythromycin مشكلة سريرية خطيرة، فمثلاً أغلب ذراري المكورات العنقودية المعزولة في المستشفيات مقاومة له. وقد ذكرت عدة آليات للمقاومة: 1) عدم قدرة المتعضية على التقاط المضاد الحيوي أو وجود مضخة تضخه خارج الخلية وفي كلتا الحالتين تنقص كمية الدواء في الخلية الجرثومية؛ 2) نقص ألفة تحت الوحدة 50S إلى المضاد الحيوي والناجم عن إضافة جذر ميثيل إلى الأدنين في RNA الريبوزومي الجرثومي 23S؛ و 3) وجود إنزيم Erythromycin esterase المرافق للبلازميد. يملك كل من Clarithromycin و Azithromycin مقاومة متصالبة مع Erythromycin ولكن يمكن أن يكون Telithromycin فعالاً ضد العضويات المقاومة للماكروليدات.



لا تدخل إلى الجملة العصبية المركزية
ضخ الإعطاء الوريدي
تكشف مستقلبات الأزيثرومايسين والأريثرومايسين في الصفراء
يكشف الكلاريثرومايسين في البول
الأزيثرومايسين Azithromycin
الأريثرومايسين Erythromycin
الكلاريثرومايسين Clarithromycin

الشكل 13.32
الاستخدامات العلاجية الرئيسية للماكروليدات.

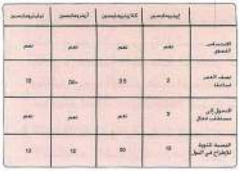
D. الحرائك الدوائية

1. **طرق الإعطاء**: إن أساس الـ Erythromycin يتخرب بحموضة المعدة، ولذلك يمكن أن يعطى بشكل حبوب مغلفة أو أشكال مؤسترة ويمتص بشكل كاف بعد إعطائه عن طريق الفم (الشكل 32-13). أما Clarithromycin و Azithromycin و Telithromycin فهي مركبات ثابتة في حموضة المعدة وتمتص بسهولة. يعيق الطعام امتصاص Erythromycin و Azithromycin ولكنه يمكن أن يزداد امتصاص Clarithromycin. يمكن إعطاء Azithromycin بالتسريب الوريدي، أما الإعطاء الوريدي لـ Erythromycin فيترافق مع حدوث التهاب الوريد الخثري بكثرة.

2. **التوزع**: يتوزع Erythromycin بشكل جيد في كل سوائل الجسم ما عدا السائل الدماغي الشوكي، وهو أحد الصادات القليلة التي تنتشر إلى السائل البروستاتي، وله خاصية فريدة بالتراكم في البالعات. تتركز المضادات الحيوية الأربعة في الكبد، ويسمح لها الالتهاب بالنفوذ بشكل كبير إلى النسج. المستويات المصلية لـ Azithromycin منخفضة، وهو يتركز في المعتدلات والبالعات والخلايا المصورة لليف، كما يملك العمر النصفي الأطول وحجم التوزع الأكبر بين المضادات الحيوية الأربعة (الشكل 32-14).

3. **المصير**: يستقلب Erythromycin و Telithromycin على نطاق واسع في الجسم، ومعروف أنهما يثبطان أكسدة عدد من الأدوية وذلك من خلال تداخلهما مع جملة السايتوكروم P450 (ص 14). وقد ذكر حدوث تداخل بين استقلاب أدوية مثل Theophylline و Carbamazepine وبين Clarithromycin (الشكل 32-16). كما تتم أكسدة Clarithromycin إلى مشتق 14-هيدروكسي يحافظ على فعاليته.

4. **الإطراح**: يتركز Erythromycin و Azithromycin ثم يطرحان بشكل فعال عن طريق الصفراء (الشكل 32-13)، ثم يحدث عود امتصاص جزئي عبر الدوران المعوي الكبدي، وتطرح المستقبلات غير الفعالة في البول. في المقابل، يتم التخلص من Clarithromycin مع مستقلباته عن طريق الكلية والكبد، ولذلك يجب ضبط جرعته عند المصابين بالقصور الكلوي.



الشكل 14.32
بعض خصائص الماكروليدات.

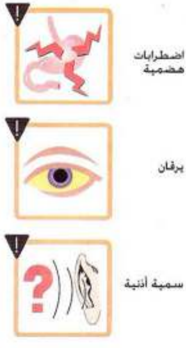
E. التأثيرات الجانبية

1. **ضائقة شرسوفية**: يعد التأثير الجانبي شائعاً ويمكن أن يؤدي إلى ضعف مطاوعة المريض للعلاج بـ Erythromycin. أما Azithromycin و Clarithromycin فيبدوان أكثر تحملاً، ولكن تبقى المشاكل الهضمية هي أكثر التأثيرات الجانبية لهما شيوعاً (الشكل 32-15).

2. **اليرقان الركودي**: يحدث هذا التأثير بشكل خاص مع الشكل المؤستل estolated لـ Erythromycin، ويحتمل أنه ناجم عن تفاعل فرط حساسية تجاهه (ملح Lauryl لإستر بروبيونيل الـ Erythromycin). كما قد ذكرت حالات مشابهة للأشكال الأخرى من هذا المضاد الحيوي.

3. **السمية الأذنية**: قد يحدث صمم عابر باستعمال الـ Erythromycin خصوصاً بالجرعات العالية.

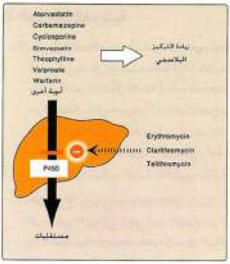
4. **موانع الاستطباب**: يجب توخي الحذر عند استخدام Erythromycin أو Azithromycin أو Telithromycin – إذا كان لا بد منها – عند المرضى المصابين باضطراب في الوظيفة الكبدية، لأن هذه الأدوية تتراكم في الكبد. الحالات الحادثة مؤخراً من السمية الكبدية الشديدة بـ Telithromycin قد أكدت وجوب



الشكل 15.32
بعض التأثيرات الضائرة للماكروليدات.

الحذر عند استعمال هذا الدواء. يمكن لـ Telithromycin أن يطيل فاصلة QTc عند بعض المرضى، ولذلك يجب تجنبه عند المرضى الذين لديهم تطاول ولادي في فاصلة QTc وعند المرضى الذين لديهم عوامل مؤهبة للانظميات. وبالمثل، يجب الحذر عند استخدام Telithromycin عند المصابين بأذية كلوية. كما يمنع إعطاء Telithromycin عند مرضى الوهن العضلي الوخيم.

5. **التداخلات الدوائية**: يثبط كل من Erythromycin و Clalithromycin و Telithromycin الاستقلاب الكبدي لعدد من الأدوية (الشكل 32-16) مما يؤدي إلى تراكمات سمية لها. وقد يحدث تداخل مع Digoxin عند بعض المرضى، وفي هذه الحالة فإن المضادات الحيوية تتخلص من الفلورا المعوية التي تقوم في الأحوال العادية بتعطيل الـ Digoxin مما يؤدي إلى زيادة عود امتصاصه عبر الدوران المعوي الكبدي. ولم تذكر حوادث تداخل دوائي لـ Azithromycin.


Atorvastatin
Carbamazepine
Cyclosporine
Simvastatin
Theophylline
Valproate
Warfarin
أدوية أخرى
زيادة التركيز البلاسمي
Erythromycin
Clarithromycin
Telithromycin
P450
مستقلبات

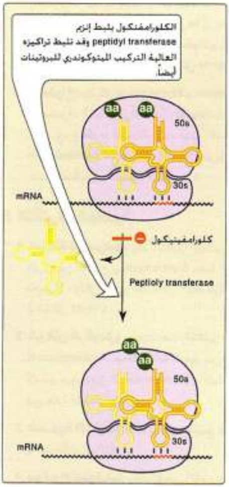
الشكل 16.32
تثبيط جملة السيتوكروم P450 من قبل الإريثرومايسين والكلاريثرومايسين والتيليثرومايسين.

VI. الكلورامفنيكول

إن الـ Chloramphenicol فعال ضد مجموعة واسعة من إيجابيات وسلبيات الغرام، ولكن بسبب سميته فإن استخدامه محصور في الأخماج المهددة للحياة عند عدم توافر البديل.

A. آلية التأثير

يرتبط الدواء إلى تحت الوحدة الريبوزومية 50S ويثبط تركيب البروتين في مرحلة تفاعل Peptidyl Transferase (الشكل 32-17)، وبسبب تشابه ريبوزومات الأجسام الميتوكوندرية بين الثدييات والجراثيم فإن تركيب البروتين في هذه المتعضيات يمكن أن يثبط بمستويات دورانية عالية من Chloramphenicol مما يؤدي إلى سمية نقي العظم.


الكلورامفنكول يثبط إنزيم peptidyl transferase وقد تثبط تراكيزه العالية التركيب الميتوكوندري للبروتينات أيضاً.
aa
aa
50s
30s
mRNA
كلورامفينيكول
Peptidly transferase
aa
aa
50s
30s
mRNA

الشكل 17.32
آلية تأثير الكلورامفينيكول.

B. الطيف المضاد للمكروبات

Chloramphenicol مضاد حيوي واسع الطيف، وفعال ليس فقط ضد الجراثيم بل نحو المكروبات الدقيقة الأخرى أيضاً مثل الريكيتسيات، كما أن له فعالية ممتازة ضد اللاهوائيات، ولكنه لا يؤثر على الزوائف الزنجارية Pseudomonas aeruginosa ولا على الكلاميديا. وهو إما قاتل للجراثيم أو (وهذا هو الأكثر شيوعاً) مثبط لنموها، ويعتمد ذلك على المتعضية.

C. المقاومة

تُمنح المقاومة بوجود عامل المقاومة (R) الذي يرمِّز لإنزيم Acetyl COA Transferase والذي يثبط بدوره الـ Chloramphenicol. وهناك آلية أخرى للمقاومة تترافق بعدم قدرة الـ Chloramphenicol على النفوذ إلى المتعضية، وهذا التبدل في النفوذية يمكن أن يكون أساس المقاومة الدوائية المتعددة.

D. الحرائك الدوائية

يمكن إعطاء الـ Chloramphenicol وريدياً أو فموياً (الشكل 32-18)، ويمتص بشكل كامل عبر الطريق الفموي بسبب طبيعته المحبة للدسم، ويتوزع بشكل واسع في الجسم، ويدخل بسهولة إلى السائل الدماغي الشوكي الطبيعي. يثبط هذا الدواء الأوكسيداز الكبدي متعدد الوظيفة، ويعتمد إطراحه على تحوله الكبدي إلى غلوكورونيد الذي يُفرز بعدئذ عن طريق الأنابيب الكلوية، علماً بأن 10% فقط من الدواء الأصل يطرح عن طريق الرشح الكبي. كما يُفرز الدواء في حليب الثدي.

E. التأثيرات الجانبية

إن الاستعمال السريري لـ Chloramphenicol محصور في الأخماج المهددة للحياة بسبب التأثيرات الضائرة الخطيرة المرافقة لاستعماله. وبالإضافة للانزعاج الهضمي، فقد يحدث نمو زائد للمبيضات البيض على الأغشية المخاطية.

1. **فقر الدم:** يحدث فقر الدم الانحلالي عند المرضى ذوي المستويات المنخفضة من إنزيم G6PD. ويمكن أن تحدث أنماط أخرى من فقر الدم كتأثير جانبي لـ Chloramphenicol: فقر دم عكوس وهو على ما يبدو معتمد على الجرعة ويحدث بشكل متزامن مع المعالجة، وفقر دم لامصنع وهو عبارة عن تحسس ذاتي مميت عادة بالرغم من أنه نادر. [ملاحظة: إن فقر الدم اللامصنع غير معتمد على الجرعة ويمكن أن يحدث بعد إيقاف المعالجة.]

2. **متلازمة الطفل الرمادي:** تحدث هذه المتلازمة عند حديثي الولادة (الولدان) عند عدم ضبط نظام جرعات الـ Chloramphenicol بشكل جيد. فحديثو الولادة لديهم قدرة ضعيفة لربط هذا الدواء مع الغلوكورونيد، كما أن الوظيفة الكلوية لديهم غير متطورة بشكل جيد. ولذلك يكون التخلص من الدواء ضعيفاً فيتراكم ويصل لمستويات تتداخل في وظيفة ريبوزومات الجسيمات الميتوكوندرية، مما يؤدي إلى سوء الإطعام وتثبيط التنفس ووهط دوراني وزراق (ومن هنا جاء اسم الطفل الرمادي) ومن ثم الموت. وقد تظهر هذه السمية أيضاً لدى الكبار الذين تناولوا جرعات عالية جداً.

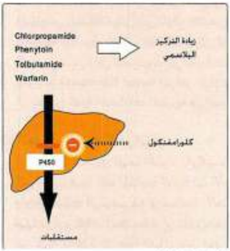
3. **التداخلات الدوائية:** إن Chloramphenicol قادر على تثبيط وظيفة الأكسدة الكبدية المختلطة وبالتالي يمكن أن يؤدي إلى حصار في استقلاب بعض الأدوية مثل Warfarin وPhenytoin و Tolbutamide و Chlorpropamide (الشكل 32-19) وبذلك يزيد من مستويات هذه الأدوية ويقوي تأثيرها.

VII. كليندامايسين

يؤثر Clindamycin بطريقة مشابهة لتأثير Erythromycin، ويستخدم بشكل أساسي لعلاج الأخماج الناتجة عن الجراثيم اللاهوائية مثل العصوانيات الهشة Bacteroides Fragilis التي تسبب عادة أخماجاً بطنية مرافقة للرضح، كما أنه فعال أيضاً ضد المكورات إيجابية الغرام (غير المكورات المعوية). إن آليات المقاومة هي نفسها لـ Erythromycin وذكرت حالات من المقاومة المتصالبة. [ملاحظة: المطثيات الصعبة Clostridium Difficile مقاومة دائماً لـ Clindamycin.] يمتص هذا الدواء جيداً بالطريق الفموي، ويتوزع بشكل جيد في كل سوائل الجسم ما عدا السائل الدماغي الشوكي. ولا يتم الوصول إلى مستويات كافية منه في الدماغ حتى ولو كانت السحايا ملتهبة، بينما يحدث النفوذ إلى العظم حتى في غياب الالتهاب. يخضع الدواء لأكسدة استقلابية شاملة حيث يتحول إلى مستقلبات غير فعالة، ويطرح عن طريق الصفراء أو البول بالرشح الكبي، ولكن لا يمكن الوصول إلى مستويات علاجية من الدواء الأصلي في البول (الشكل 32-20). ذكر حدوث تراكم دوائي عند المرضى المصابين باضطرابات شديدة في الوظيفة الكلوية أو القصور الكبدي. وبالإضافة إلى الطفح الجلدي فإن التأثير الجانبي الأكثر خطورة هو التهاب الكولون الغشائي الكاذب المميت والناجم عن فرط نمو المطثيات الصعبة التي تفرز ذيفانات منخرة، إلا أن إعطاء Metronidazole أو Vancomycin عن طريق الفم فعال عادة في السيطرة على هذه المشكلة الخطيرة. [ملاحظة: يجب أن لا يستخدم Vancomycin إلا في الحالات التي لا تستجب لـ Metronidazole.] كما ذكرت أيضاً اضطرابات في الوظيفة الكبدية في سياق استخدام Clindamycin.

يستطيع الكلورامفنكول عبور الحاجز الدموي الدماغي
IV
تكشف المستقلبات في البول
الكلورامفنكول

الشكل 18.32
طرق إعطاء ومصير الكلورامفينيكول.



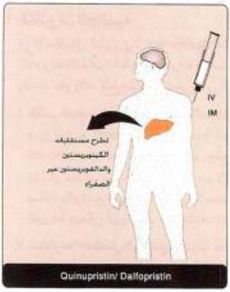
الشكل 19.32
تثبيط جملة السيتوكروم P450 من قبل الكلورامفينيكول.

لا تبلغ تراكيز الكليندامايسين مستوى كافياً في الدماغ
تطرح مستقلبات الكليندامايسين في البول والصفراء
الكليندامايسين

الشكل 20.32
طرق إعطاء ومصير الكليندامايسين.

VIII. كوينوبريستين و دالفوبريستين

إن Quinupristin / Dalfopristin هـو مزيـج مـن مادتـي Streptogramins بنسـبة 30 إلى 70 علـى الترتيـب، وهمـا مشـتقان مـن الفطـور العقديـة Streptomycete ومعـدلان كيميائيـا بعـد ذلـك، ويحتفظ بهما لعلاج الأخمـاج بـ Enterococcus faecium المقاومة لـ Vancomycin (اختصارا VRE).



الشكل 21.32
طرق إعطاء ومصير Quinupristin/Dalfopristin.

A. آلية الفعل

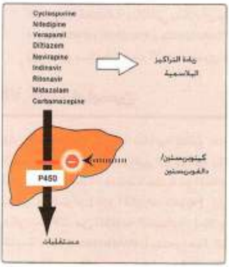
يرتبط كل مكون لهذا الدواء المركب بمكانٍ منفصل على تحت الوحدة 50S للريبوزوم الجرثومي مما يشـكل معقـدا ثلاثيا ثابتا، ومن ثم يعمل هذا المكونان بشـكل تآزري فيوقفـان تركيـب البروتين، وهمـا قاتلان للجرثـوم ويمكلان تأثيرا طويـلا متأخرا لإعطائهما.

B. المقاومة

تساهم العمليات الإنزيمية بشكل شائع في المقاومة لهذين الدوائين. فمثلاً يقوم إنزيم ريبوزومي بإضافة ميثيل إلى الموقع 23S من RNA الريبوزومي فيتداخل بذلك مع ارتباط Quinupristin، وفي بعـض الحالات يمكن للتأثـير الإنزيمي المعدِّل أن يغير فعل المضاد الحيـوي مـن قاتل للجرثـوم إلى مثبط لنموه. أمـا Dalfopristin فيمكـن تثبيط عمله بإنزيـم Acetyl Transferase المرافق للبلاسميد. وربما يمكن لمضخة الإخراج الفاعل أن تنقص كمية المضادات الحيوية في الجراثيم.

C. الطيف المضاد للجراثيم

إن المضـاد الحيوي لهـذا الدواء المركب فعال بالدرجـة الأولى ضد المكورات إيجابية الغرام بما فيها تلك المقاومة للصادات الأخرى (كالعنقوديات المقاومة لـ Methicillin). وإن استعماله الرئيسي هو في معالجة الأخماج الناتجة عن Enterococcus faecium بما فيها ذراري VRE. [ملاحظة: إن تأثير هذا الدواء في الحالة الأخيرة موقف للنمو أكثر من كونه قاتلاً]. إن هذا الدواء غير مؤثر على Enterococcus faecalis.



الشكل 22.32
تثبيط جملة السايتوكروم P450 من قبل الكينوبريستين/دالفوبريستين.

D. الحرائك الدوائية

يعطـى Quinupristin/Dalfopristin حقنـاً بالوريد مع محلول دكسـتروز 5% (لأن الدواء غـير متوافق مع المحاليل المالحة)، ويدخل إلى البالعات والخلايا متعدد النوى وربما تكـون هذه الميـزة مهمة نظراً لكـون VRE جراثيم داخل خلوية. وتكون مسـتوياته في السائل الدماغي الشوكي منخفضة. يخضع مكونا المضاد الحيوي للاستقلاب، وتكون نواتج الاستقلاب أقل فعالية من المركب الأصلي في حالة Quinupristin ومساوية له في حالة Dalfopristin، كما تتم تصفية معظم كمية المستقلبات والدواء الأصلي عبر الكبد ثـم يتم التخلص منها بوسـاطة الصفـراء إلى البراز (الشـكل 32-21) بينما يطرح بعضها في البول بشكل ثانوي.

E. التأثيرات الجانبية

1. **التخريش الوريدي:** يحدث بشكل شـائع عندما يعطى Quinupristin / Dalfopristin في وريد محيطي، بينما يقل حدوثه في الوريد المركزي.
2. **الألم المفصلي والألم العضلي:** ذكرت مثل هذه الحالات عند إعطاء جرعات عالية من الدواء.
3. **ارتفـاع بيلروبين الدم:** لوحظ ارتفاع بلروبين الدم الكلي عند 25% من المعالجين بالدواء نتيجة لتنافسه معه في الإطراح على مستوى الصفراء.

4. **التداخلات الدوائية:** نظراً لقدرة Quinupristin/Dalfopristin على تثبيط السايتوكروم P450 نموذج (CYP3A4) فإن إعطاءه المتزامن مع الأدوية التي تستقلب بهذا السبيل قد يقود إلى تأثيرات سمية (الشكل 32-22). ويبدو أن آلية تداخله مع Digoxin قريبة من تلك التي تحدث بين Digoxin و Erythromycin.

IX. اللينيزوليد

أدخل Linezolid حديثاً كدواء لمكافحة المكروبات إيجابية الغرام كالعنقوديات المذهبية المقاومة لـ Methicillin و Vancomycin، وكذلك Enterococcus faecium و Enterococcus faecalis المقاومتان لـ Vancomycin، والعقديات المقاومة للبنسلين. هذا المضاد الحيوي هو مركب صنعي لـ Oxazolidinone.

A. آلية الفعل

يثبط المضاد الحيوي تركيب البروتين الجرثومي بتثبيط تشكل معقد البدء 70S حيث أنه يرتبط بتحت الوحدة 50S بالقرب من الجهة التي ترتبط فيها مع تحت الوحدة 30S.

B. المقاومة

إن ضعف ارتباط المضاد الحيوي بالهدف يمنح المكروب القدرة على مقاومته، إلا أن المقاومة المتصالبة مع الصادات الأخرى غير موجودة هنا.

C. الطيف الجرثومي

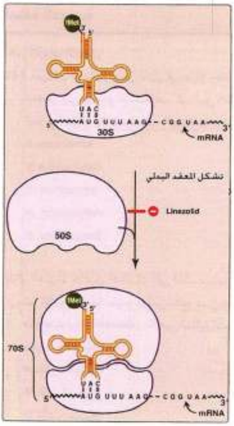
يغطي تأثير Linezolid بالدرجة الأولى المكروبات إيجابية الغرام كالعنقوديات والعقديات والمكورات المعوية وأنواع الوتديات و Listeria monocytogenes (الشكل 32-24)، وهو أيضاً ذو فعالية معتدلة تجاه المتفطرة السلية ولكن استخدامه السريري الرئيسي موجه ضد العضويات المقاومة والمذكورة أعلاه. وكغيره من الصادات التي تتداخل على مستوى تركيب البروتين يعتبر Linezolid مثبطاً لنمو الجراثيم، ولكنه قاتل للعنقوديات و Colstridium perfringens.

D. الحرائك الدوائية

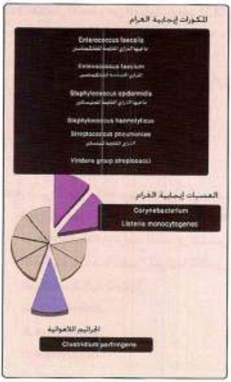
يمتص بشكل كامل عند إعطائه فموياً، ويمكن أيضاً إعطاؤه وريدياً، ويتوزع بشكل واسع في الجسم إذ يبلغ حجم توزعه 40-50 لتراً. لقد تم عزل مستقلبين ناتجين عن أكسدة هذا المضاد الحيوي، ولأحدهما فعل مضاد للجراثيم، ولا تتدخل إنزيمات السايتوكروم P450 في اصطناعهما. يطرح Linezolid بالطريق الكلوي وغير الكلوي، أما المستقلبات فتطرح كلوياً.

E. التأثيرات الجانبية

Linezolid دواء جيد التحمل، مع أنه ذكرت حالات من الاضطراب الهضمي والغثيان والإسهال والصداع والاندفاعات الجلدية. كما وجد أن نقص صفيحات الدم حدث لدى 2% من الحالات التي عولجت لمدة تزيد عن أسبوعين. وبالرغم من عدم ورود تقارير عن كون Linezolid يثبط فعالية Monoamine oxidase، يُنصح المرضى بعدم الإكثار من تناول أغذية تحوي كميات كبيرة من الـ Tyramine. إن المركبات الأولى من Oxazolidinones كانت تثبط نشاط Monoamine oxidase بشكل عكوس. كما لوحظت زيادة التأثير الرافع لضغط الدم لـ Pseudoephedrine.


fMet
3'
5'
UAC
AUG UUU AAG - - CGG UAA
5'
3'
30S
mRNA
تشكل المعقد البدئي
Linezolid
50S
fMet
3'
5'
70S
UAC
AUG UUU AAG - - CGG UAA
5'
3'
mRNA

الشكل 23.32
آلية فعل Linezolid.


المكورات إيجابية الغرام
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Streptococcus pneumoniae
Viridans group streptococci
العصيات إيجابية الغرام
Corynebacterium
Listeria monocytogenes
الجراثيم اللاهوائية
Clostridium perfringens

الشكل 24.32
الطيف الجرثومي لـ Linezolid.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.32. مريض مصاب بطلق ناري في بطنه سبب خروج محتوى الأمعاء. أحضر إلى قسم الإسعاف. أي من الصادات التالية ستختاره لعلاج الخمج بالعصوانيات الهشة Bacteroides fragilis:

A. Aztreonam.

B. Clindamycin.

C. Gentamicin.

D. Azithromycin.

E. Doxycycline.

الجواب الصحيح هو B: إن العصوانيات الهشة عضويات لاهوائية والصاد الوحيد الذي يؤثر عليها من بين المجموعة المذكورة هو Clindamycin

2.32. امرأة حامل أدخلت إلى المشفى ووضعت لها قثطرة فولي، ثم تطور لديها خمج بولي ناتج عن Pseudomonas aeruginosa فعولجت بـ Gentamicin. ما هي التأثيرات الضائرة المهددة للجنين بسبب هذه المعالجة؟

A. تشوه هيكلي.

B. فقد السمع.

C. تأثير ماسخ.

D. عمى.

E. تأخر عقلي.

الجواب الصحيح هو B: يمكن لـ Gentamicin أن يعبر الحاجز المشيمي ويسبب فقد السمع عند الولدان الذين عولجت أمهاتهم به.

3.32. الأطفال الأصغر من 8 سنوات يجب أن لا يعالجوا بالتتراسايكلينات لأنها:

A. تسبب أذية الأوتار.

B. لا تصل إلى السائل الدماغي الشوكي.

C. ليست قاتلة للجراثيم.

D. تترسب في النسج الآخذة بالتكلس.

E. قد تسبب فقر دم لامصنع.

الجواب الصحيح هو D: صحيح أن التتراسايكلينات ليست قاتلة للجراثيم ولكن السبب الذي يجعلها مضاد استطباب عند هذه الفئة العمرية هو أنها تتوضع في النسج الآخذة بالتكلس كالعظام والأسنان فتوقف النمو. إن Ciprofloxacin قد يؤثر على تشكيل الغضاريف ويؤدي إلى أذية وترية وهو مضاد استطباب أيضاً عند الأطفال. يمكن للتتراسايكلينات أن تصل إلى السائل الدماغي الشوكي، ولكنها لا تسبب فقر دم لامصنع - الذي يحدث في سياق المعالجة بـ Chloramphenicol.

4.32. امرأة عمرها 46 سنة مقبولة في وحدة العناية المشددة لعلاج تجرثم دم ناتج عن ذراري Enterococus faecium المقاومة لـ Vancomycin، وتريد أنت أن تقلص من حدوث التداخلات الدوائية عندها نظراً لكونها تتلقى 5 أدوية أخرى. أي من الصادات التالية تختار؟

A. Azithromycin.

B. Clindamycin.

C. Doxycycline.

D. Linezolid.

E. Dalfopristin/Quinupristin.

الجواب الصحيح هو D: فالصادات الثلاث الأولى لا تملك تأثيراً هاماً على هذه الجرثومة، بينما يؤثر عليها كل من D و E، ولكن للصاد E تأثير مثبط قوي للنظير الإنزيمي CYP3A4. أما Linezolid فلا يثبط P450 ولذلك فليس له تداخلات دوائية مع الأدوية الأخرى.

33

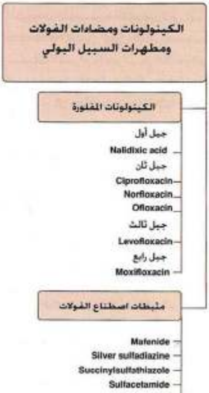
الكوينولونات، مضادات حمض الفوليك، ومطهرات السبيل البولي

I. الكوينولونات المفلورة Fluoroquinolones

بعد ظهور أول الكوينولونات المفلورة، Norfloxacin، تم بسرعة إدخال عناصر جديدة من هذه الزمرة مثل Ciprofloxacin والذي كانت له تطبيقات علاجية متعددة. أما الكوينولونات المفلورة الحديثة فلها مزايا كثيرة كالتأثير القوي، والطيف الجرثومي الأوسع، وقوة فعل أقوى في الزجاج ضد المكروبات المقاومة، كما أنها تعد في بعض الحالات خياراً أكثر أماناً من الكوينولونات الأقدم ومن بعض الصادات الأخرى. وبالمقارنة مع Ciprofloxacin تعد المركبات الحديثة أقوى تأثيراً على المكروبات إيجابية الغرام، مع احتفاظها بفعالية جيدة ضد المكروبات سلبية الغرام. ويبدو أن عدد الأدوية في هذه الزمرة من الصادات سيزداد نظراً لاتساع طيفها الجرثومي، وحرائكها الدوائية المفضّلة، وقلة تأثيراتها الجانبية نسبياً. إلا أن زيادة استعمالها قد أدت للأسف إلى ظهور سلالات مقاومة لها الأمر الذي قد حد من فوائدها السريرية. الشكل 33-1 يسرد الفلوروكوينولونات والصادات الأخرى المناقشة في هذا الفصل.

A. آلية التأثير

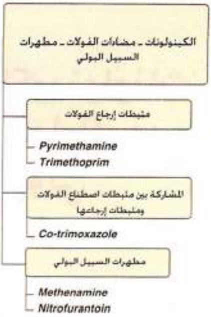
تدخل الكوينولونات المفلورة إلى الخلية بالانتشار المنفعل عبر قنوات البروتين المليئة بالماء في الغشاء الخارجي (البورين)، وفي داخل الخلية تقوم بثبيط تناسخ DNA وذلك بالتداخل في عمل إنزيمات DNA gyrase (Topoisomerase II) و Topoisomerase IV خلال مرحلة النمو والتكاثر الجرثومي. [ملاحظة: إنزيمات Topoisomerase تقوم بتغيير شكل أو توضع DNA بعدة آليات منها التثليم Nicking، العبور Pass-through، إعادة الوصل Resealing، ولكنها لا تغير التسلسل الأصلي لـ DNA (الشكل 33-2).] ويؤدي ارتباط الكوينولون بكل من الإنزيم والـ DNA إلى تشكيل معقد ثلاثي يثبط مرحلة إعادة الوصل Resealing مما يسبب موت الخلية الجرثومية نتيجة تقطع وانقسام الـ DNA. وبما أن الـ DNA gyrase هو هدف جرثومي نوعي فالمقاومة المتصالبة بينه وبين الصادات الأخرى الأكثر استخداماً أمر نادر، ولكنها تزداد في حالة المكروبات المقاومة لعدة أدوية. أما المكون الثاني الذي تستهدفه الكوينولونات المفلورة فهو إنزيم Topoisomerase IV الذي تستخدمه الخلية الجرثومية لانقسامها، إذ أنه يعمل على فصل الـ DNA المستنسخ حديثاً، هذا ويكون تثبيط DNA gyrase أكثر أهمية من تثبيط Topoismerase IV في المكروبات سلبية الغرام (مثل Escherichia cloi)، بينما العكس هو الصحيح في إيجابيات الغرام (كالعنقوديات).


الكينولونات ومضادات الفولات ومطهرات السبيل البولي
الكينولونات المفلورة
جيل أول
Nalidixic acid
جيل ثان
Ciprofloxacin
Norfloxacin
Ofloxacin
جيل ثالث
Levofloxacin
جيل رابع
Moxifloxacin
مثبطات اصطناع الفولات
Mafenide
Silver sulfadiazine
Succinylsulfathiazole
Sulfacetamide
Sulfadiazine
Sulfamethoxazole
Sulfasalazine
Sulfisoxazole

الشكل 1.33
ملخص للأدوية الموصوفة في هذا الفصل (تتمة الشكل في الصفحة التالية).

B. الطيف المضاد للجراثيم

إن جميع الكوينولونات المفلورة هي قاتلة للجراثيم ويبدو أن تأثيرها القاتل معتمد على التركيز (مثل الأمينوغليكوزيدات). يزداد هذا التأثير وضوحاً عندما تصل تراكيزها المصلية إلى 30 ضعفاً من التركيز الأصغري المثبط. وهي عموماً تؤثر على المكروبات سلبية الغرام مثل الـ Enterobacteriacea وأنواع الزوائف والمستدمية النزلية والـ Moraxella Catarrhalis والـ Legionellaceae والكلاميديا والمتفطرات (ما عدا معقد المتفطرة الطيرية داخل الخلوية). كما أنها فعالة في علاج السيلان البني ولكنها ليست فعّالة في الإفرنجي. المركبات الحديثة منها (مثل Levofloxacin و Moxifloxacin) لها فعالية جيدة أيضاً ضد بعض المكروبات إيجابية الغرام كالمكورات الرئوية. أما Moxifloxacin فيؤثر على الكثير من اللاهوائيات. إذا ما استعملت الكوينولونات المفلورة قبل المداخلة الجراحية عبر الإحليل فإنها تقلل من حدوث إنتانات السبيل البولي بعد الجراحة. لقد أصبح من الشائع عملياً تصنيف الكوينولونات المفلورة إلى أجيال اعتماداً على الهدف الجرثومي الذي تؤثر فيه (الشكل 33-3). يعتبر الكوينولون غير المفلور (حمض Nalidixic) كوينولوناً من الجيل الأول، بطيف ضيق يقتصر على بعض المكروبات المتحسسة المتحصرة في السبيل البولي. ويصنف كل من Ciprofloxacin و Norfloxacin ضمن الجيل الثاني بسبب تأثيرها على الإنتانات الجهازية بالهوائيات سلبيات الغرام والجراثيم اللانموذجية. كما أن لهذه الأدوية قدرة على النفوذ إلى داخل الخلايا، وبالتالي لها القدرة على معالجة أخماج الجراثيم التي تمضي بعض أو كل حياتها ضمن خلايا المضيف (كالكلاميديا، والمفطورات Mycoplasma والفيلقيات Legionella). فيما يصنف Levofloxacin جيلا ثالثا بسبب زيادة نشاطه ضد إيجابيات الغرام. أخيراً، يصنف Moxifloxacin كجيل رابع يؤثر على العديد من اللاهوائيات وإيجابيات الغرام.


الكينولونات ـ مضادات الفولات ـ مطهرات السبيل البولي
مثبطات إرجاع الفولات
Pyrimethamine
Trimethoprim
المشاركة بين مثبطات اصطناع الفولات ومثبطات إرجاعها
Co-trimoxazole
مطهرات السبيل البولي
Methenamine
Nitrofurantoin

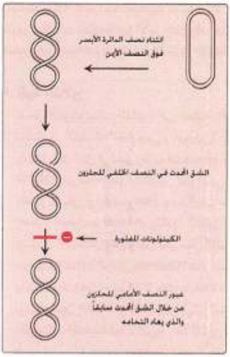
الشكل 1.33 (تتمة)
ملخص للأدوية المشروحة في هذا الفصل.

C. أمثلة عن الكوينولونات المفلورة المستعملة سريرياً

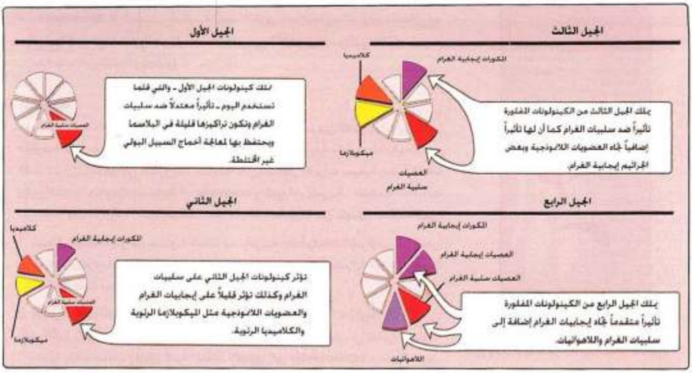
1. **Ciproloxacin**: إنه أكثر الكوينولونات المفلورة استعمالاً في الولايات المتحدة (الشكل 33-4)، وتؤثر مستوياته المصلية على العديد من الأخماج الجهازية، باستثناء الأخماج الخطيرة الناجمة عن العنقوديات المذهبة المقاومة لـ Methicillin (MRSA) والمكورات المعوية والمكورات الرئوية. وهو أيضاً مفيد بشكل خاص في علاج الإنتانات الناتجة عن الكثير من Enterobacteriaceae وغيرها من العصيات سلبية الغرام، مثل إسهال المسافرين الناجم عن الإشريكية القولونية (E. coli). كما أنه الدواء المختار لمعالجة داء الجمرة والوقاية منه. وإنه أشد الكوينولونات المفلورة تأثيراً على الزوائف الزنجارية ولذلك فهو يستعمل في علاج إنتانات الزوائف الحادثة في سياق الداء الكيسي الليفي. وأخيراً يعد Ciprofloxacin بديلاً عن أدوية أخرى أكثر سمية كالأمينوغليكوزيدات. وقد يتآزر مع مركبات β-لاكتام، وله فائدة في علاج حالات التدرن المعندة.

2. **Norfloxacin**: يفيد في علاج إنتانات السبيل البولي (UTIs) والتهابات البروستات المختلطة وغير المختلطة والناجمة عن المكروبات سلبيات الغرام (بما فيها الزوائف الزنجارية) وإيجابيات الغرام، ولكنه لا يؤثر على الأخماج الجهازية.

3. **Levofloxacin**: هو مماكب لـ Ofloxacin وقد حل محله في الكثير من الاستعمالات السريرية، ويستعمل بالدرجة الأولى لمعالجة التهاب البروستات بـ E. coli والأمراض المنتقلة بالجنس عدا الإفرنجي، وقد يكون بديلاً عن غيره في حالات السيلان البني. وبسبب طيفه فعاليته الواسع فإنه يستخدم في علاج عدد من الأخماج منها


التفاف نصف الدائرة الأيسر فوق النصف الأيمن
الشق المحدث في النصف الخلفي للحلزون
الكينولونات المفلورة
عبور النصف الأمامي للحلزون من خلال الشق المحدث سابقاً والذي يعاد التحامه

الشكل 2.33
عمل إنزيم الـ DNA Topoisomerase type II.


الجيل الثالث
الكورات إيجابية الغرام
كلاميديا
ميكوبلازما
العصيات
سلبية الغرام
الجيل الأول
العصيات سلبية الغرام
الجيل الرابع
الكورات إيجابية الغرام
العصيات إيجابية الغرام
العصيات سلبية الغرام
اللاهوائيات
الجيل الثاني
كلاميديا
الكورات إيجابية الغرام
العصيات سلبية الغرام
ميكوبلازما

الجيل الثالث

يملك الجيل الثالث من الكينولونات المفلورة تأثيراً ضد سلبيات الغرام كما أن لها تأثيراً إضافياً تجاه العضويات اللانموذجية وبعض الجراثيم إيجابية الغرام.

الجيل الأول

تملك كينولونات الجيل الأول - والتي قلما تستخدم اليوم - تأثيراً معتدلاً ضد سلبيات الغرام وتكون تراكيزها قليلة في البلاسما ويحتفظ بها لمعالجة أخماج السبيل البولي غير المختلطة.

الجيل الرابع

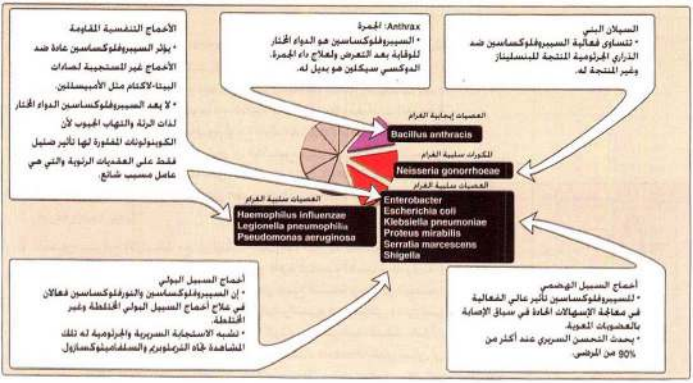
يملك الجيل الرابع من الكينولونات المفلورة تأثيراً متقدماً تجاه إيجابيات الغرام إضافة إلى سلبيات الغرام واللاهوائيات.

الجيل الثاني

تؤثر كينولونات الجيل الثاني على سلبيات الغرام وكذلك تؤثر قليلاً على إيجابيات الغرام والعضويات اللانموذجية مثل الميكوبلازما الرئوية والكلاميديا الرئوية.

الشكل 3.33

ملخص يبين طيف الكوينولونات [ملاحظة: قد يختلف الطيف الجرثومي لبعض الأدوية الخاصة عن العموميات الموضحة في هذا الشكل.]


العصيات إيجابية الغرام
Bacillus anthracis
الكورات سلبية الغرام
Neisseria gonorrhoeae
العصيات سلبية الغرام
Enterobacter
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Serratia marcescens
Shigella
العصيات سلبية الغرام
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila
Pseudomonas aeruginosa

السيلان البني
- تتساوى فعالية السيبروفلوكساسين ضد الذراري الجرثومية المنتجة للبنسليناز وغير المنتجة له.

Anthrax: الجمرة
- السيبروفلوكساسين هو الدواء المختار للوقاية بعد التعرض ولعلاج داء الجمرة. الدوكسي سيكلين هو بديل له.

الأخماج التنفسية المقاومة
- يؤثر السيبروفلوكساسين عادة ضد الأخماج غير المستجيبة لضادات البيتا-لاكتام مثل الأمبيسللين.
- لا يعد السيبروفلوكساسين الدواء المختار لذات الرئة والتهاب الجيوب لأن الكوينولونات المفلورة لها تأثير ضئيل فقط على العقديات الرئوية والتي هي عامل مسبب شائع.

أخماج السبيل الهضمي
- للسيبروفلوكساسين تأثير عالي الفعالية في معالجة الإسهالات الحادة في سياق الإصابة بالعضويات المعوية.
- يحدث التحسن السريري عند أكثر من 90% من المرضى.

أخماج السبيل البولي
- إن السيبروفلوكساسين والنورفلوكساسين فعالان في علاج أخماج السبيل البولي المختلطة وغير المختلطة.
- تشبه الاستجابة السريرية والجرثومية له تلك المشاهدة تجاه التريملوبريم والسلفاميثوكسازول.

الشكل 4.33

التطبيقات العلاجية النموذجية للسيبروفلوكزازين.

أخماج الجلد والتهاب الجيوب الحاد والسورات الحادة لالتهاب القصبات المزمن وذات الرئة المكتسبة في المجتمع والمكتسبة في المستشفى. وإن فعاليته ممتازة ضد الأخماج التنفسية بالمكورات الرئوية.

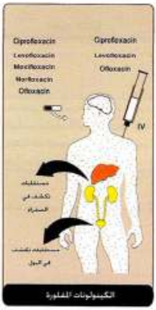
4. **Moxifixacin**: لا تنحصر فعاليته ضد المكروبات إيجابية الغرام (كالمكورات الرئوية) بل إن له تأثيراً ممتازاً ضد الكثير من اللاهوائيات، ولكن فعاليته ضعيفة جداً ضد الزوائف الزنجارية.

D. المقاومة

عندما استخدمت الكوينولونات المفلورة للمرة الأولى ساد جو من التفاؤل بأنه لن تظهر مقاومة لها، وبالرغم من عدم وجود معلومات حول مقاومة متواسطة بالبلازميد فقد برزت العديد من المكروبات المقاومة على أساس طفرات صبغية ومنها MRSA والزوائف والعنقوديات سلبية الـ Coagulase والمكورات المعوية. المقاومة المتصالبة موجودة بين مركبات الكوينولونات، أما الآليات المسؤولة عن ظهور المقاومة فهي:

1. **تبدل الهدف**: يترافق حدوث الطفرات بأنزيم DNA Gyrase الجرثومي مع نقص ألفته للكوينولونات المفلورة، كما يخضع Topoisomerase IV للطفرات أيضاً، وتحدث المقاومة عادة بسبب الطفرات التي تصيب كلا الإنزيمين.

2. **نقص تراكم الدواء**: يعزى نقص تركيز الدواء داخل الخلية الجرثومية إلى آليتين، في الآلية الأولى ينقص عدد بروتينات البورين في الغشاء الخارجي للخلية المقاومة مسبباً بذلك ضعف وصول كمية المضاد الحيوي إلى Topoisomerase داخل الخلوي، فيما يقترح وجود آلية ثانية في غشاء الخلية معتمدة على الطاقة تقوم بإخراج المضاد الحيوي.

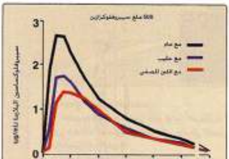


الشكل 5.33
طرق إعطاء ومصير الكوينولونات المفلورة.

E. الحرائك الدوائية

1. **الامتصاص**: يتم امتصاص 35-70% فقط من الجرعة الفموية لـ Norfloxacin بينما تمتص الكوينولونات الأخرى بنسبة 85-95% عند إعطائها فموياً (الشكل 33-5). ويتوافر لكل من Ciprofloxacin و Levofloxacin و Ofloxacin أشكال صيدلانية معدة للحقن الوريدي. إن تناول الكوينولونات المفلورة مع Sucralfate ومضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم أو المغنزيوم أو مع المواد الغذائية الحاوية على الزنك أو الحديد يؤثر على امتصاصها، كما تبين أن الكالسيوم وغيره من الشوارد الإيجابية ثنائية التكافؤ يمكن أن تؤثر أيضاً على امتصاصها (الشكل 33-6). ويمكن إعطاء الفلوروكوينولونات ذات العمر النصفي الطويل (مثل Levofloxacin و Moxifloxacin) بجرعة وحيدة يومياً.

2. **المصير**: يتراوح الارتباط مع بروتينات البلازما بين 10-45%. [ملاحظة: إن المستويات البلازمية لـ Norfloxacin الحر غير كافية لمعالجة الأخماج الجهازية.] تتوزع جميع الكوينولونات المفلورة بشكل جيد في جميع أنسجة وسوائل الجسم، وتكون مستوياتها عالية في العظام والبول والكلية والنسيج البروستاتي (لكن ليس في مفرزات البروستات)، وتفوق مستوياتها الرئوية مستوياتها المصلية. كما أن نفوذها إلى السائل الدماغي الشوكي ضعيف باستثناء Ofloxacin الذي يمكن أن يصل مستواه إلى 90% من مستواه المصلي. تتراكم هذه الأدوية في البالعات وكثيرات النوى لذلك فهي فعالة تجاه المكروبات داخل الخلوية مثل الفيلقيات Legionella، وتطرح بالطريق الكلوي.



الشكل 6.33
تأثير الكالسيوم الغذائي على امتصاص السيبروفلوكساسين.

F. التأثيرات الضائرة

الكوينولونات المفلورة ممتازة التحمل عموماً. ولكن ذكرت لها بعض التأثيرات السمية المماثلة لتلك المرافقة لـ Nalidixic acid (الشكل 33-7).

1. **التأثيرات الهضمية:** أكثرها شيوعاً الغثيان، الإقياء، والإسهال، وتشاهد عند 3-6% من المرضى.

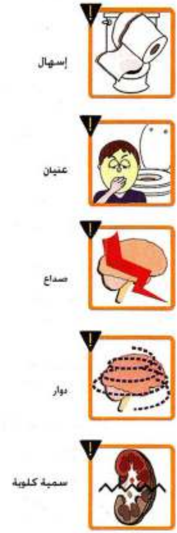
2. **التأثيرات العصبية المركزية:** أهمها الصداع والدُوام وخفة الرأس، ولذلك فإن المرضى المصابين باضطرابات عصبية مركزية مثل الصرع يجب معالجتهم بحذر بهذه الأدوية. [يتدخل Ciprofloxacin في استقلاب Theophylline وقد يحرض نوباً صرعية.]

3. **السمية الضيائية:** ينصح المرضى بتجنب التعرض المفرط لأشعة الشمس وباستخدام الواقيات الصيانية، وحتى الواقيات قد لا تحمي بشكل كامل، ولذلك يجب إيقاف الدواء عند ظهور أول علامة للتحسس الضيائي.

4. **اضطرابات النسيج الضام:** ينبغي تجنب إعطاء الكوينولونات المفلورة للحوامل والمرضعات والأطفال دون 18 سنة من العمر، فقد أبدت هذه الأدوية تأثيراً مخرباً للغضروف المفصلي (اعتلالاً مفصلياً) لدى تجربته على صغار الحيوانات في المخبر. (ملاحظة: الأطفال المصابون بالداء الكيسي الليفي والمعالجون بـ Ciprofloxacin يعانون من مشاكل متعددة، ولهذا فينبغي مراقبتهم بعناية.) أما عند الكبار فقلما تسبب هذه الأدوية تمزقات وترية.

6. **موانع الاستطباب:** قد يؤدي Moxifloxacin إلى تطاول المسافة QT، ولهذا يمنع استخدامها عند المرضى ذوي الاستعداد للانظميات أو الذين يتناولون مضادات اللانظميات القلبية.

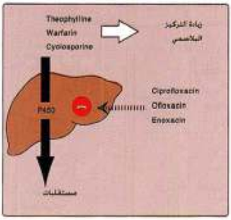
7. **التداخلات الدوائية:** لقد تكلمنا سابقاً عن تأثير كل من مضادات الحموضة والشوارد الإيجابية على امتصاص الكوينولونات المفلورة. كما أن Ciprofloxacin و Ofloxacin يمكن أن يزيدا المستويات المصلية لـ Theophylline من خلال تثبيط استقلابه (الشكل 8-33)، بينما لا يحدث ذلك بمركبات الجيلين الثالث والرابع التي قد تزيد المستويات المصلية لـ Warfarin و Caffeine و Cyclosporine.



الشكل 7.33
بعض التأثيرات غير المرغوبة للكوينولونات المفلورة.

II. نظرة عامة عن مضادات حمض الفوليك

إن الإنزيمات التي تتطلب تمائم مشتقة من حمض الفوليك ضرورية لتركيب البورينات والبيريميدينات (طلائع لـ RNA و DNA) ومركبات أخرى ضرورية للنمو والانتساخ الخلوي. ولذلك، وفي غياب حمض الفوليك، لا تستطيع الخلايا النمو والانقسام. وينبغي على الخلايا البشرية أن تحصل على حمض الفلوليك جاهزاً كفيتامين من الغذاء من أجل اصطناع مشتق الفولات الهام: رباعي هيدرو الفوليك. وعلى النقيض من ذلك فالكثير من الجراثيم غير نفوذة لهذا الحمض، مما يوجب عليها الاعتماد على ما تصنعه بنفسها من الفولات. السلفوناميدات (أدوية السلفا) هي مجموعة من الصادات تثبط ذلك الاصطناع لحمض الفوليك الذي يحدث في تلك الجراثيم. أما Trimethoprim، وهو نوع آخر من مضادات حمض الفوليك، فيمنع الجراثيم من تحويل حمض ثنائي هيدرو الفوليك إلى رباعي هيدرو الفوليك، مع تأثير أصغري على على قدرة الخلايا البشرية على هذا التحويل. ولذلك، فإن كلاً من السلفوناميدات و Trimethoprim يؤثر على قدرة الجرثومة الخامجة على الانقسام، حيث يؤدي إعطاء السلفوناميد *Sulfamethoxazole* مع Trimethoprim (في مشاركة تسمى Cotrimoxazole) إلى تأثير تآزري يفيد في علاج مجموعة متنوعة من الأخماج الجرثومية.



الشكل 8.33
التداخلات الدوائية مع الكوينولونات المفلورة.

III. السلفوناميدات Sulfonamides

قلما تستعمل أدوية السلفا لوحدها. إلا في البلدان النامية حيث لا تزال تستعمل نظراً لسعرها المنخفض وفعاليتها في أخماج محددة مثل التراخوما وإنتانات السبيل البولي، ولكن عندما ظهر Cotrimoxazole في أواسط السبعينات عاد الاهتمام بهذه المركبات التي لا تختلف عن بعضها بخواصها الفيزيائية والكيميائية فحسب بل بحرائكها الدوائية أيضاً.

A. آلية الفعل

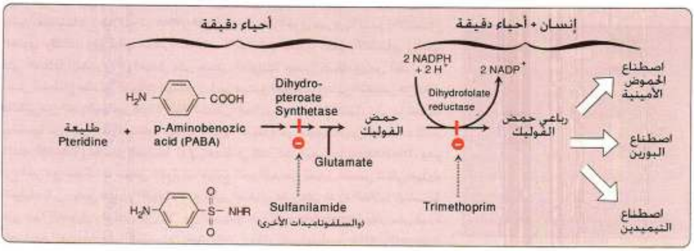
في كثير من المكروبات يتم اصطناع حمض ثنائي هيدرو الفوليك بدءاً من حمض بارا أمينو بنزويك PABA و Pteridine و Glutamate (الشكل 33-9). وجميع السلفوناميدات المستخدمة سريرياً في الوقت الحالي هي مشابهات صنعية لـ PABA، وبسبب هذا التشابه البنيوي فهي تنافس هذه الركيزة على إنزيم Dihydropteroate Synthetase الجرثومي وبالتالي فهي تثبط صنع حمض ثنائي هيدرو الفوليك الجرثومي وبالتالي تشكل المركبات الأساسية التميمة له. إن جميع أدوية السلفا بما فيها Cotrimoxazole هي مثبطة لنمو الجراثيم.

B. الطيف المضاد للجراثيم

تؤثر أدوية السلفا على جراثيم معوية معينة في السبيل البولي وعلى النوكارديا. كما أن إعطاء Sulfadiazine مع Pyrimethamine (مثبط لـ dihydrofolate reduetase) يعد العلاج المفضل لداء المقوسات والبرداء (الملاريا) المقاومة لـ Chloroquine.

C. المقاومة

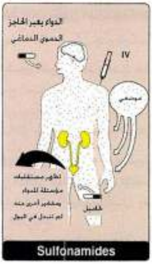
المكروبات التي تصنع حاجتها من حمض الفوليك بنفسها هي فقط الحساسة للسلفوناميدات، ولذلك لا تتأثر الخلايا البشرية التي تصنع تمائم الفولات الضرورية من حمض الفوليك الطعامي، كما أن الجراثيم القادرة على الحصول على الفولات من بيئتها هي مقاومة بطبيعتها. أما المقاومة الجرثومية المكتسبة للسلفا فقد يكون سببها انتقال البلاسميد أو الطفرات العشوائية. [ملاحظة: إن المكروبات المقاومة لأحد مركبات هذه المجموعة مقاومة لكل المركبات.] إن المقاومة غير عكوسة عادة


أحياء دقيقة
إنسان + أحياء دقيقة
طليعة Pteridine
+
H_2N
COOH
p-Aminobenozic acid (PABA)
Dihydro-pteroate Synthetase
Glutamate
حمض الفوليك
2 NADPH + 2 H⁺
2 NADP⁺
Dihydrofolate reductase
رباعي حمض الفوليك
اصطناع الحموض الأمينية
اصطناع البورين
اصطناع التيميدين
H_2N
S
O
O
NHR
Sulfanilamide
(والسلفوناميدات الأخرى)
Trimethoprim

الشكل 9.33

تثبيط اصطناع التتراهيدروفولات من قبل السلفوناميدات والتريميتوبريم.

ومن أسبابها أيضاً: 1) تبدل في Dihydropteroate Synthetase، 2) نقص نفوذية الخلية لأدوية السلفا، أو 3) إنتاج معزِّز للركيزة الطبيعية PABA.


الدواء يعبر الحاجز الدموي الدماغي
IV
موضعي
تظهر مستقلبات مؤستلة للدواء ومظهر آخر منه لم تتبدل في البول
قليل
Sulfonamides

الشكل 10.33
طرق إعطاء ومصير السلفوناميدات.

D. الحرائك الدوائية

1. **طرق الإعطاء:** تمتص معظم مركبات السلفا جيداً بعد إعطائها فموياً في الأمعاء الدقيقة (الشكل 33-10). ويستثنى من ذلك Sulfasalazine الذي لا يمتص فموياً عند إعطائه فموياً أو بشكل تحاميل ولهذا السبب يحتفظ به من أجل علاج الداء المعوي الالتهابي المزمن (مثل داء كرون أو التهاب الكولون القرحي). [ملاحظة: يقوم النبيت الجرثومي الموضعي في الأمعاء بشطر Sulfasalazine إلى مركبين: Sulfapyridine (يمكن أن يؤدي امتصاصه إلى حدوث السمية عند المرضى ذوي الأستلة البطيئة، انظر ما سيأتي) و 5-Aminosalicylate (الذي يملك تأثيراً مضاداً للالتهاب).] ويحتفظ بالسلفوناميدات الوريدية عموماً للمرضى غير القادرين على تناول المستحضرات الفموية. وبسبب خطر التحسس فإن السلفوناميدات لا تطبق موضعياً. إلا أنه في وحدات معالجة الحروق فإن كريمات Silver Sulfadiazine و Mafenide Acetate (a-amino-p-toluene-sulfonamide) فعالة في إنقاص الإنتان المرافق للحروق لأنها تمنع الجراثيم من تكون مستعمرات. ولكن قد تحدث أخماج إضافية بجراثيم أو ظهور مقاومة لأدوية السلفا. [ملاحظة: يفضل Silver Sulfadiazine على الكريم الآخر لأن Mafenide مؤلم عند تطبيقه إضافة إلى أنه قد يمتص عبر الجلد المحروق ويزيد خطر حدوث اضطراب التوازن الحامضي القلوي.]

2. **التوزع:** ترتبط أدوية السلفا بألبومين المصل في الدوران، ويعتمد مدى هذا الارتباط على pK_a للدواء. وبشكل عام كلما نقص pK_a زادت درجة الارتباط. تتوزع أدوية السلفا في كامل سوائل الجسم وتنفذ بشكل جيد إلى السائل الدماغي الشوكي-حتى في غياب الالتهاب. ويمكن لها أن تعبر الحاجز المشيمي وتدخل إلى أنسجة الجنين.

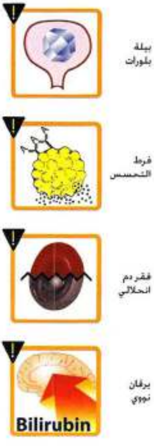
3. **الاستقلاب:** تؤستل أدوية السلفا بشكل رئيسي في الكبد، حيث تزول فعاليتها المضادة للجراثيم، ولكنها تحتفظ بالفعالية السمية إذ تترسب في pH معتدلة أو حمضية مسببة بيلة بلورية (تشكيل الحصيات: انظر أدناه) وبالتالي حدوث أذية هامة في الكلية.

4. **الإطراح:** تطرح هذه الأدوية بوساطة الرشح الكبي. ولذلك يؤدي هبوط الوظيفة الكلوية إلى تراكم المركبات الأصلية ومستقلباتها. ويمكن للسلفوناميدات أيضاً أن تطرح في حليب الثدي.

E. التأثيرات الضائرة

1. **بيلة البلورات:** تحدث السمية الكلوية كنتيجة للبيلة البلورية (الشكل 33-11). ويمكن الوقاية من ذلك بالإماهة وقلونة البول بشكل كاف واللتان تنقصان تركيز الدواء وتعزز تشرده. إن الأدوية الاحدث مثل Sulfisoxazole و Sulfamethoxazole هي أكثر انحلالاً في pH البول من السلفوناميدات القديمة (كـ Sulfadiazine) وأقل قابلية لإحداث بيلة البلورات.

2. **فرط الحساسية:** تفاعلات فرط الحساسية شائعة بشكل واضح، وتتضمن الطفح والوذمة الوعائية إضافة إلى متلازمة ستيفن جونسون التي تحدث أكثر تواتراً مع الأدوية المؤثرة لمدة طويلة.



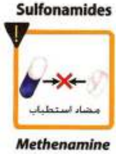
الشكل 11.33
بعض التأثيرات الضائرة للسلفوناميدات.

3. **اضطرابات تكون الدم:** يصادف فقر الدم الانحلالي عند المرضى المصابين بعوز إنزيم G6PD، ويمكن حدوث نقص محببات ونقص صفيحات أيضاً.

4. **اليرقان النووي:** قد يحدث هذا المرض عند حديثي الولادة لأن مركبات السلفا تزيح البيليروبين من مواقع ارتباطه على الألبومين المصلي، ومن ثم يصبح البيليروبين حرا فيدخل إلى الجملة العصبية المركزية، إذ أن الحاجز الدموي الدماغي يكون غير متطور بشكل كامل (انظر أدناه).

5. **تقوية الأدوية:** قد تحدث تقوية عابرة في تأثير Tolbutamide الخافض لسكر الدم أو في التأثير العابر المضاد للتخثر لـ Warfarin بسببها انزياح تلك الأدوية عن أماكن ارتباطها على ألبومين المصل، وقد ترتفع أيضاً تراكيز الميتوتريكسات الحرة بفعل هذا الانزياح.

6. **مضادات الاستطباب:** يجب تجنب استخدام مركبات السلفا عند حديثي الولادة والرضع بأعمار أقل من شهرين وعند النساء الحوامل المقبلات على الولادة بسبب خطر حدوث اليرقان النووي. ونظراً لتكاثف السلفوناميدات مع الفورم ألدهيد فيجب عدم إعطائها للمرضى الذين يأخذون Methenamine لعلاج إنتانات السبيل البولي (الشكل 33-12).



الشكل 12.33

مانع استطباب المعالجة بالسلفوناميدات.

IV. تريميثوبريم

Trimethoprim هو مثبط فعال للإنزيم المرجع لداي هيدروفولات (Dihydrofolate Reductase) في الجرثوم، ويملك طيفا مضادا للجراثيم مماثلا لطيف السلفوناميدات، وهو يعطى غالباً مع Sulfamethoxazole كمركب واحد يدعى Cotrimoxazole.

A. آلية الفعل

إن الشكل الفعال للفولات هو المشتق رباعي الهيدرو المتشكل من إرجاع المركب الثنائي Dihydrofolate بوساطة إنزيم Dihydrofolate Reductase (الشكل 33-9). ويُثبط هذا التفاعل الإنزيمي بواسطة Trimethoprim مؤدياً إلى نقص الإنزيمات التميمة لـ Tetrahydrofolate الضرورية لتركيب البورين والبيريميدين والحموض الأمينية. إن إنزيم Reductase الجرثومي هو أشد ألفة لـ Trimethoprim من الإنزيم الموجود عند الثديات، مما يساهم في السمية الانتقائية لهذا لدواء. [ملاحظة: من الأمثلة الأخرى لمثبطات الإنزيم المرجع لحمض الفوليك: Pyrimethamine الذي يستخدم مع السلفوناميدات في الأخماج الطفيلية، و Methotrexate الذي يستعمل في المعالجة الكيماوية السرطانية.]

B. الطيف المضاد للجراثيم

الطيف المضاد للجراثيم لـ Trimethoprim يشبه طيف Sulfamethoxazole، إلا أن Trimethoprim أقوى من السلفوناميد بـ 20-50 مرة. ويمكن استخدامه لوحده في معالجة أخماج السبيل البولي وفي الإنتانات المهبلية، وكذلك في علاج التهاب البروستات الجرثومي (وتفضل هنا الكوينولونات المفلورة).

C. المقاومة

تعزى المقاومة في الجراثيم سلبية الغرام إلى تبدل في إنزيم Dihydrofolate rductase مما يجعله أقل ألفة للدواء، كما أن زيادة إنتاج الإنزيم في الخلية قد تقود إلى المقاومة لأن ذلك قد ينقص نفوذية الدواء.

D. الحرائك الدوائية

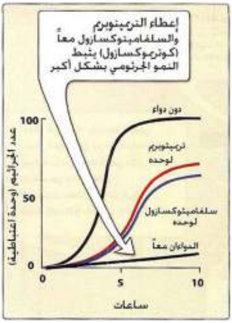
العمر النصفي لـ Trimethoprim يشبه ذلك الذي لـ Sulfamethoxazole، ولكن نظراً لأن الأول أساس ضعيف فإنه يصل بتراكيز أعلى إلى السوائل المهبلية والبروستاتية الحمضية نسبياً، وهو يخضع لعملية نزع الميثيل O-Demethylation ولكن معظمه يطرح بدون تبدل عبر الكلية.

E. التأثيرات الجانبية

يمكن أن يُحدث Trimethoprim تأثيرات عوز حمض الفوليك والتي تشمل: فقر الدم عرطل الأرومات، وقلة الكريات البيض، وقلة المحببات، وخصوصاً عند الحوامل وناقصي التغذية. ويمكن معاكسة هذه التأثيرات الدموية بالإعطاء المتزامن لحمض الفولينيك Folinic Acid الذي لا يدخل إلى الجراثيم.

V. كوتريموكسازول

هو مشاركة Trimethoprim مع Sulfamethoxazole وهي تبدي فعالية مضادة للجراثيم أكبر من فعالية الكميات المكافئة لكل دواء إذا ما استخدم لوحده (الشكل 33-13)، وقد تم اختيار هذه المشاركة بسبب تشابه العمرين النصفيين للدوائين.



الشكل 13.33
التأثير التآزري بين التريميثوبريم والسلفاميثوكسازول على تثبيط نمو الإيشريكيا الكولونية.

A. آلية الفعل

تنتج الفعالية التآزرية المضادة للجراثيم لـ Cotrimoxazole عن تثبيطه لمرحلتين متعاقبتين في تركيب حمض رباعي هيدرو الفوليك: حيث يقوم Sulfamethoxazole بتثبيط تحول PABA إلى طلائع حمض الفوليك، ويقوم Trimethoprim بمنع إرجاع ثنائي هيدرو الفولات إلى رباعي هيدرو الفولات (الشكل 33-9).

B. الطيف المضاد للجراثيم

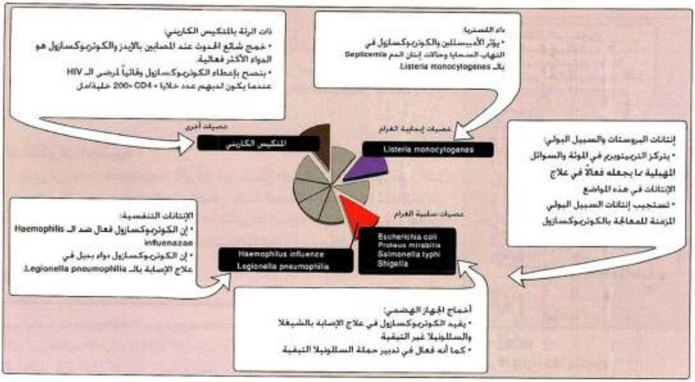
يملك Cotrimoxazole طيفاً أوسع من مركبات السلفا (الشكل 33-14)، وهو مفيد في علاج إنتانات السبيل البولي وأخماج الطرق التنفسية إضافة إلى ذات الرئة بـ Pneumocystis jiroveci والإنتانات الجهازية بالسالمونيلا المقاومة لـ Ampicillin أو Chloramphenicol.

C. المقاومة

إن المقاومة للدواء المشترك (Trimethopim / Sulfamethoxazole) هي أقل تواتراً من المقاومة المصادفة لكل مكون لوحده، لأنها تتطلب وجود مقاومة لكل من الدواءين معاً.

D. الحرائك الدوائية

إن Trimethoprim أسرع انحلالاً في الدسم من Sulfamethoxazole ويملك حجم توزع أكبر، إذ أن إدخال جزء واحد من Trimethoprim مع خمسة أجزاء من Sulfamethoxazole يؤدي إلى نسبة دوائية في المصورة تتألف من 20 جزءاً من Sulfamethoxazole وجزء واحد من Trimethoprim، وهذه النسبة هي المثلى لتأثير المضاد الحيوي. يعطى Cotrimoxazole فموياً بشكل عام (الشكل 33-15)، ولكنه يعطى وريدياً في حالات معينة عند المرضى المصابين بذات رئة شديدة بـ Pneumocystis jiroveci أو المرضى الذين لا يستطيعون تناول الدواء عن طريق الفم، يتوزع كلا


عصيات أخرى
المتكيس الكاريني
عصيات إيجابية الغرام
Listeria monocytogenes
عصيات سلبية الغرام
Escherichia coli
Proteus mirabilis
Salmonella typhi
Shigella
Haemophilus influenze
Legionella pneumophilia

ذات الرئة بالمتكيس الكاريني:
- خمج شائع الحدوث عند المصابين بالإيدز والكوتريموكسازول هو الدواء الأكثر فعالية.
- ينصح بإعطاء الكوتريموكسازول وقائياً لمرضى الـ HIV عندما يكون لديهم عدد خلايا CD4 < 200 خلية/مل

داء الليستريا:
- يؤثر الأمبيسللين والكوتريموكسازول في التهاب السحايا وحالات إنتان الدم Septicemia بالـ Listeria monocytogenes.

إنتانات البروستات والسبيل البولي:
- يتركز التريميتوبريم في الموثة والسوائل المهبلية ما يجعله فعالاً في علاج الإنتانات في هذه المواضع
- تستجيب إنتانات السبيل البولي المزمنة للمعالجة بالكوتريموكسازول

الإنتانات التنفسية:
- إن الكوتريموكسازول فعال ضد الـ Haemophilis influenazae
- إن الكوتريموكسازول دواء بديل في علاج الإصابة بالـ Legionella pneumophilia.

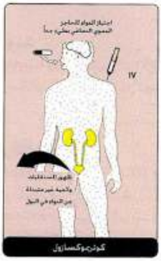
أخماج الجهاز الهضمي:
- يفيد الكوتريموكسازول في علاج الإصابة بالشيغلا والسالمونيلا غير التيفية
- كما أنه فعال في تدبير حملة السالمونيلا التيفية

الشكل 14.33
التطبيقات العلاجية النموذجية للكوتريموكسازول (سلفاميوكسازول + تريميثوبريم).

الدواءين في كامل الجسم، ويتركز Trimethoprim في السوائل المهبلية والبروستاتية الحمضية نسبياً مما يفسر استعمال Trimethopim / Sulfamethoxazole في علاج الأخماج في الأماكن السابقة. ويتم إطراح الدواءين ومستقلباتهما في البول.

E. التأثيرات الضائرة

1. **التأثيرات الجلدية:** إن التظاهرات الجلدية شائعة جداً، وقد تكون شديدة عند المسنين (الشكل 33-16).
2. **التأثيرات الهضمية:** قد يحدث غثيان وإقياء والتهاب اللسان والفم من حين لآخر.
3. **التأثيرات الدموية:** قد يحدث فقر دم عرطل وقلة كريات بيض وقلة فيحات، ويمكن معاكسة جميع هذه التأثيرات بالإعطاء المتزامن لحمض الفولينيك Folinic Acid الذي يحمي المريض ولا يدخل إلى الجراثيم، وقد يحدث فقر دم انحلالي عند المرضى المصابين بعوز G6PD بسبب Sulfamethoxazole.
4. **مرضى الإيدز (HIV):** إن هؤلاء المرضى المثبطين مناعياً والمصابين بذات الرئة بـ Pneumocystis jiroveci يحدث عندهم بشكل متكرر حمى محرضة بالدواء، اندفاعات طفحية، وإسهال، و/أو نقص كريات شامل Pancytopenia.
5. **التداخلات الدوائية:** سجلت حالات من تطاول زمن البروثرومبين عند المرضى الذين يتناولون Warfarin و Trimethoprim. وقد يزداد العمر النصفي لـ Phenytoin في المصورة نتيجة لتثبيط استقلابه. وقد تزداد تراكيز Methotrexate نتيجة للانزياح من مواقع ارتباطها على الألبومين بفعل Sulfamethoxazole.


اجتياز الدواء للحاجز الدموي الدماغي بشكل جيد
IV
تظهر المستقلبات والكمية غير متبدلة من الدواء في البول
كوتريموكسازول

الشكل 15.33
طرق إعطاء ومصير الكوتريموكسازول.

VI. مطهرات السبيل البولي

إن أخماج السبيل البولي (وأكثرها شيوعاً التهاب المثانة الحاد غير المختلط والتهاب الحويضة والكلية) عند النساء في سن الإنجاب وعند المسنين هي من أكثر المشكلات الشائعة مشاهدة عند أطباء الرعاية الأولية. و E. coli هي أكثر المكروبات المسببة، إذ تسبب حوالي 80% من إنتانات الطرق البولية العلوية والسفلية غير المختلطة. بينما تشكل المكورات العنقودية الرمامة Staphylococcus Saprophyticus السبب الثاني، وتأتي بعدها الكليبسلات الرئوية والمتقلبات الاعتيادية Proteus Mirabilis. ويمكن معالجة أخماج السبيل البولي بأي دواء من مجموعة الأدوية المطهرة للسبيل البولي والتي تتضمن Methenamine و Nitrofurantoin والكوينولون Nalidixic acid. هذه الأدوية لا تحقق مستويات مضادة للجراثيم في الدوران، ولكنها تتركز في البول وبالتالي فإن المكروبات الموجودة في السبيل البولي يمكن بواسطتها أن تستأصل بشكل فعال.

Methenamine .A

1. **آلية الفعل:** لكي يؤثر Methenamine فيجب أن ينحل في البول حامضي ($pH = 5.5$ أو أقل) ويشكل الفورم ألدهيد السام لمعظم الجراثيم (الشكل 33-17). هذا التفاعل بطيء ويحتاج إلى 3 ساعات ليصل التحلل إلى 90%. يجب عدم استخدام الدواء في حال وجود قثطرة مركبة لفترة طويلة indewlling catheter. الجراثيم لا تشكل مقاومة تجاه الفورم ألدهيد. [ملاحظة: يحضر Methenamine غالباً مع حمض ضعيف مثل حمض الماندليكأو حمض بول الخيل hippuric acid.]

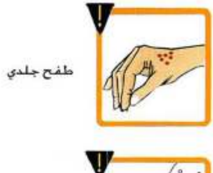
2. **الطيف المضاد للجراثيم:** يستخدم Methenamine بشكل رئيسي في المعالجة طويلة الأمد، ولكن الجراثيم الشاطرة للبولة والتي تقلون البول، كالمتقلبات، غالبا ما تكون مقاومة له. ويستخدم الدواء عادة في معالجة أخماج السبيل البولي السفلي، وهو غير فعال في أخماج السبيل العلوي.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى الدواء عن طريق الفم. وتتشكل شوارد الأمونيوم في المثانة بالإضافة للفورم ألدهيد. ولأن الكبد يستقلب الأمونيا بسرعة ليشكل البولة فإنالـ Methenamine مضاد استطباب عند مرضى القصور الكبدي حيث تكون المستويات العالية من شوارد الأمونيوم لديهم ذات تأثيرات سمية على الجملة العصبية. يتوزع Methenamine عبر سوائل الجسم ولكنه لا ينحل في باهاء 7.4، ولذلك لا تحدث السمية الجهازية به. ويطرح الدواء عبر البول.

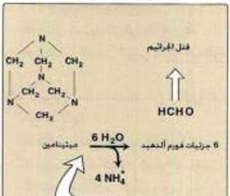
4. **التأثيرات الضائرة:** أهمها الانزعاج الهضمي، وقد تتطور بالجرعات العالية بيلة ألبومين وطفح وبيلة دموية. يمنع استعمال Methrenamine mandelate عند مرضى القصور الكلوي لأن حمض الماندليك قد يترسب. [ملاحظة: تتفاعل السلفوناميدات مع الفورم ألدهيد لذلك يجب عدم استعمالها في الوقت نفسه مع Methenamine.]

Nitrofurantoin .B

يستخدم Nitrofurantoin لمعالجة أخماج السبيل البولي بشكل أقل شيوعاً بسبب سميته وضيق طيفه المضاد للجراثيم، وتقوم الجراثيم المتحسسة للدواء بإرجاع الدواء إلى مادة فعالة تثبط بدورها إنزيمات متنوعة وتخرب الـ DNA. وتشتد فعالية الدواء في البول الحامضي، وهو موقف لنمو الجراثيم، ومفيد ضد E. coli، ولكن الجراثيم سلبية الغرام الأخرى المسببة لالتهاب السبيل البولي قد تكون مقاومة له، بينما تكون المكورات إيجابية الغرام حساسة له. وتتضمن التأثيرات الضائرة اضطرابات هضمية وذات رئة حادة ومشاكل عصبية.



الشكل 16.33
بعض التأثيرات الجانبية للكوتريموكسازول



الشكل 17.33
تشكل الفورم ألدهيد من الميتينامين في وسط حمضي.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.33. رجل عمره 30 سنة شخص لديه الإيدز، وبلغ تعداد خلايا +CD4: 200 خلية/ملم^3 وتعداده الفيروسي (viral load) يبلغ 10.000 نسخة/ملم^3. أي من الأدوية التالية تنصحه بتناوله (إضافة للمعالجة المضادة للفيروسات) كوقاية من ذات الرئة بـ Pneumocystis jiroveci:

A. Trimethoprim.

B. Ciprofloxacin.

C. Cotrimoxazole.

D. Clindamycin.

الجواب الصحيح: C. إن الوقاية بالـ Cotrimoxazole هي العلاج المفضل لمرضى الإيدز ذوي تعداد +CD4: 200 خلية/ملم^3 أو أقل. Trimethoprim غير فعال لوحده، ويمكن استعماله مع الدابسون. أما Clindamycin فيؤثر على ذات الرئة بهذا المتكيس ولكنه لا يستخدم للوقاية بسبب تأثيراته الضائرة على جهاز الهضم. بينما يفتقر Ciprofloxacin إلى التأثير على المتكيس الكاريني.

2.33. شاب عمره 26 سنة جاء بأعراض سيلان بني، فإذا علمت أن هذه الإصابة تترافق عادة بخمج بالكلاميديا التراخومية، فأي من الكوينولونات التالية تقترح كأفضل علاج؟

A. Ciprofloxacin.

B. Nalidixic acid.

C. Norfloxacin.

D. Levofloxacin.

الجواب الصحيح: D. يملك Levofloxacin أقوى تأثير من بين جميع الكوينولونات ضد الإنتانات بالبنيات والكلاميديا، فيما لا يحظى Nalidixic acid بدور مؤثر في هذه الحالات.

3.33. ما هي الحالة التي لا يؤثر فيها Ciprofloxacin مما يلي:

A. إنتانات السبيل البولي الناتجة عن ذراري الكلبسيلا المولدة لـ β-Lactamase.

B. ذات رئة بالمكورات العقدية الرئوية.

C. سَوْرة (هجمة حادة) في سياق التهاب قصيبات مزمن بـ Moraxella catarrhalis.

D. إنتان السبيل البولي بالـ E. coli.

E. إنتانات السبيل البولي بالزوائف الزنجارية.

الجواب الصحيح: B. لا يملك Ciprofloxacin تأثيراً هاماً على المكورات الرئوية. وبما أن هذا المضاد ليس من مجموعة β لاكتام فهو مفيد في معالجة إنتانات السبيل البولي الناتجة عن العضويات المنتجة لـ β-lactamase كما يوصف لعلاج الإنتانات الأخرى المذكورة في نص السؤال.

4.33. تزيد السلفوناميدات من خطورة اليرقان النووي عند حديثي الولادة لأنها:

A. تنقص إنتاج ألبومين البلاسما.

B. تزيد تخرب كريات الدم الحمراء.

C. تثبط استقلاب البيليروبين.

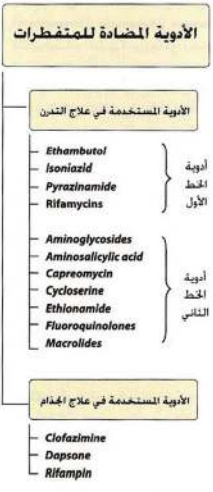
D. تنافس البيليروبين على مواقع ارتباطه بألبومين البلازما.

E. تثبط النقي العظمي.

الجواب الصحيح: D. إن زيادة ذرر البلروبين المرتبط بالألبومين تزيد من نسبة البلروبين الحر في المصورة والذي يمكنه النفوذ إلى الجهاز العصبي المركزي.

34

الأدوية المضادة للمتفطرات


الأدوية المضادة للمتفطرات
الأدوية المستخدمة في علاج التدرن
Ethambutol
Isoniazid
Pyrazinamide
Rifamycins
أدوية الخط الأول
Aminoglycosides
Aminosalicylic acid
Capreomycin
Cycloserine
Ethionamide
Fluoroquinolones
Macrolides
أدوية الخط الثاني
الأدوية المستخدمة في علاج الجذام
Clofazimine
Dapsone
Rifampin

الشكل 1.34
ملخص للأدوية المستعملة في معالجة أخماج المتفطرات.

I. نظرة عامة

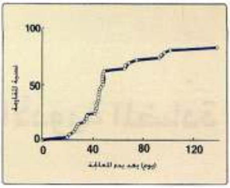
المتفطرات هي جراثيم رفيعة عصوية الشكل، لها جدار خلوي غني بالدسم وقليل التلون بملون غرام، وإذا تلون أصبح من الصعب إزالة تلونه بالمحلات العضوية الحامضية، لذلك فهي توصف بأنها (مقاومة للحمض). التدرن هو الخمج الأكثر مصادفة للمتفطرات كما أنه السبب الأول المؤدي للموت بين الأخماج في العالم. جنس المتفطرات يسبب أيضاً الجذام وأخماجاً أخرى عند البشر شبيهة بالتدرن. إن أخماج المتفطرات داخل خلوية وتؤدي بشكل عام إلى تشكل آفات حبيبومية بطيئة النمو مسؤولة عن التخرب النسيجي في الجسم. ويوضح الشكل 34-1 العوامل الأربعة الأولى المضادة للمكروبات الموصى بها لعلاج التدرن. أما أدوية الخط الثاني فهي إما أقل تأثيراً أو أكثر سمية أو أنها لم تدرس بشكل كاف، وتفيد عند المرضى الذين لا يتحملون أدوية الخط الأول أو المخموجين بمتفطرات مقاومة لأدوية الخط الأول.

II. المعالجة الكيميائية للتدرن

المتفطرات الدرنية هي واحدة من المتفطرات، وتؤدي إلى أخماج خطيرة في الرئتين والسبيل البولي التناسلي والهيكل العظمي والسحايا. إن معالجة التدرن بالإضافة إلى أخماج المتفطرات الأخرى تُبرز عدداً من المشكلات العلاجية. عصية التدرن تنمو ببطء، ولذلك قد يتوجب معالجة المرضى لمدة 6 أشهر إلى سنتين. تظهر العضويات المقاومة بسهولة عند المرضى الذين تلقوا معالجة سابقة للتدرن، أو الذين لم يلتزموا بالخطة العلاجية. ويقدر بأن حوالي ثلث سكان العالم مخموجون بالمتفطرة الدرنية، منهم 30 مليون شخص لديهم الشكل الفعال من المرض، مع ما يقرب من 8 ملايين حالة جديدة ومليوني وفاة كل سنة.

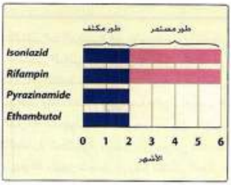
A. الإستراتيجيات العلاجية للتغلب على المقاومة

السلالات المقاومة لدواء ما تظهر خلال المعالجة بهذا الدواء لوحده. يظهر الشكل 34-2 التطور السريع للمقاومة عند مرضى عولجوا بـ Streptomycin فقط. ولذلك، تستخدم المعالجة الدوائية المتعددة عندما يكون الهدف من علاج التدرن منع أو تأخير ظهور هذه السلالات المقاومة. الأدوية الرئيسة هي Isoniazid وRifampin (أو Rifabutin أو Rifapentine) وEthambutol و Pyrazinamide وتدعى بأدوية الخط الأول بسبب نجاعتها ودرجة سميتها المقبولة.



الشكل 2.34
نسبة مئوية تراكمية لذراري المتفطرات السلبة المقاومة للستربتومايسين.

لكن حالياً، وبسبب ضعف مطاوعة المريض وعوامل أخرى فإن أعداد المكروبات المقاومة لأدوية متعددة قد ازدادت. فمنها ما هو مقاوم لحوالي 7 مضادات للتدرن. وعلى الرغم من اختلاف مدة الأنظمة العلاجية والأدوية المستخدمة، فإن المعالجة يجب أن تتضمن دواءين على الأقل ويفضل أن يكونا مبيدين للجراثيم (ص 348). إن المشاركة بين الأدوية يجب أن تمنع ظهور ذراري مقاومة. يجب أن تستمر خطة العلاج متعدد الأدوية حتى ما بعد الاختفاء السريري للمرض وذلك لاستئصال أية مكروبات متبقية. فمثلاً تشمل خطة المعالجة قصيرة الأمد للتدرن إعطاء كل من Isoniazid و Rifampin و Ethambutol و Pyrazinamide لمدة شهرين، ومن ثم نستمر بـ Isoniazid و Rifampin لأربعة أشهر أخرى (طور الاستمرار؛ الشكل 34-3). وقبل ظهور نتائج التحسس الجرثومي يمكن إضافة المزيد من الأدوية إلى أدوية الخط الأول عند المرضى الذين أصيبوا سابقاً بالتدرن أو الذين يشتبه أن لديهم تدرن مقاوم لأدوية متعددة، وتتضمن الأدوية المضافة عادة دواء من الأمينوغلايكوزيدات (Streptomycin أو Kanamycin أو Amikacin) أو Capreomycin (يعطى حقناً)، دواء من الكوينولونات المفلورة، وربما دواء مضاداً للتدرن من الخط الثاني كـ Cycloserine أو Ethionamide أو Para-aminosalicylic acid. وحالما تتوافر نتائج التحسس، يمكن تعديل النظام العلاجي وفقاً لوضع المريض. عادة ما تكون مطاوعة المريض منخفضة عندما يستمر النظام العلاجي لستة أشهر أو أكثر. إلا أن هناك إحدى الاستراتيجيات التي تمكن من تحقيق معدلات أفضل لإتمام العلاج هي نظام العلاج المراقب مباشرة «Directly Observed Therapy» (ويدعى أيضاً DOT) حيث يتناول المرضى علاجهم تحت الإشراف والمراقبة. لقد أثبت هذا النظام فعاليته في إنقاص المقاومة الدوائية ومعدلات النكس والوفيات وحسن معدلات الشفاء. معظم المراكز الصحية في الولايات المتحدة تقدم نظام DOT.



الشكل 3.34
إحدى الخطط العلاجية المتعددة التي ينصح بها لعلاج التدرن.

B. آيزونيازيد Isoniazid

هو هيدرازيد لحمض إيزونيكوتينيك، ومماثل تركيبي للبيريدوكسين، وهو من أقوى العوامل المضادة للتدرن، ولكنه لا يعطى لوحده مطلقاً في معالجة التدرن الفعال. وقد أحدث اكتشافه ثورة في معالجة التدرن.

1. **آلية الفعل:** إن Isoniazid والذي عادة ما يرمز له بـ INH، هو طليعة دواء يتم تنشيطه بإنزيم Catalase-Peroxidase (KatG) للمتفطرات. وقد بينت الأدلة الوراثية والكيميائية الحيوية وجود إنزيمين هدفين على الأقل لـ Isoniazid ومختلفين ضمن الجملة الإنزيمية من النموذج II لاصطناع الحمض الدسم والمسؤولة عن تركيب أحماض المايكوليك. [ملاحظة: حمض المايكوليك هو صنف مستقل من الأحماض الدسمة ذات β-هدروكسيل والسلسلة الطويلة جداً والتي تتواجد في جدار خلية المتفطرات. إن نقص حمض المايكوليك بعد التعرض لـ Isoniazid يؤدي إلى نقص مقاومة المتفطرة للحمض.] أما الإنزيمان الهدفان فهما Enoyl Acyl Carrire (InhA) Protein Reductse و β-ketoacyl-ACP synthase (KasA)، حيث يرتبط isoniazid المفعل بالإنزيمين بشكل تكافؤي ويثبطهما، وهما مهمان لاصطناع حمض المايكوليك.

2. **الطيف المضاد للجراثيم:** يكون الدواء موقفاً لنمو العصيات في طور الثبات، بينما يكون قاتلاً للعصيات المنقسمة بسرعة، وهو فعال ضد الجراثيم داخل الخلوية، ويعد نوعياً للمتفطرات الدرنية. كما أن المتفطرات الكانساسية (وهي مكروبات مسؤولة عن 3% من حالات التدرن السريري) قد تكون حساسة له بالتراكيز العالية. عندما يستخدم هذا الدواء لوحده فسرعان ما تتشكل ذرار مقاومة.

3. **المقاومـــة:** تترافـق المقاومة بطفرات صبغية متعـددة ومختلفة يؤدي كل منها إلى واحـد مما يلي: طفـرة أو حذف KatG (مسـبباً عدم القدرة علـى تفعيل الطليعة الدوائيـة)، طفرات متعـددة للبروتينات الحاملة للأسـيل Acyl Carrier Proteins أو تعبـيراً مفرطـاً Overexpression لـ InhA. ولا توجد مقاومة متصالبة بين Isoniazid ومضادات التدرن الأخرى.

4. **الحرائـك الدوائية:** يمتص الـدواء بعد إعطائه عن طريق الفم بسـهولة، ويتأثر امتصاصه سـلباً إذا أخذ مع الطعام وخصوصاً السـكريات أو مضادات الحموضة الحاويـة علـى الألومينيـوم. ويتـوزع في جميع سـوائل الجسـم وخلايـاه وفي المواد المتجبنة (أنسـجة نخرية تشـبه الجبن وتتشـكل في الدرنات). وتكون مستوياته في السـائل الدماغي الشـوكي مماثلة تقريباً لمسـتوياته المصلية. ينفذ الدواء بسهولة إلى خلايـا المضيف ويعد فعالاً ضد العصيات النامية داخل الخلوية. تميل النسـج الملتهبـة للاحتفاظ بالـدواء لمدة أطول. يخضع الآيزونيازيد لعملية أسـتلة وحلمهة معطيـاً مركبـات عاطلة. [ملاحظة: تخضع أسـتلة الدواء لتنظيـم وراثي (ويوجد نمطان لها سـريع وبطيء، فالأسـتلة السريعة تنتقل كصفة جسدية قاهرة (الشكل 34-4). يوجد أيضاً توزع ثنائي الطرز: مؤسـتل سـريع وآخر بطيئ.] إن الأمراض الكبدية المزمنة تنقص اسـتقلاب الـدواء، ولذلك يجب إنقاص الجرعات. ويطرح الـ Isoniazid عن طريق الرشـح الكبي بسـيطرة للمستقلبات (الشكل 34-5). يطرح المزيـد من الـدواء الأصلي إذا خضع للأسـتلة البطيئة على شـكله الأصلي. يؤدي تردي الوظيفة الكلوية الشـديد غالباً إلى تراكمه وخصوصاً عند الأشـخاص ذوي الأستلة البطيئة.

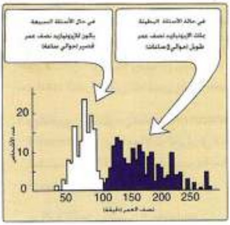
5. **التأثـيرات الضائـرة:** إن معدل وقـوع التأثيرات الضائرة منخفـض قليلاً ما عدا تظاهرات فرط الحساسية التي تتعلق بالجرعة ومدة المعالجة.

a. **التهاب الأعصاب المحيطية:** هو أكثر التأثيرات الضائرة شـيوعاً، ويتظاهر بنمل في اليدين والقدمين. ويبدو أنه ناجم عن عوز نسبي في البيريدوكسين. معظم هذه التأثيرات يمكن أن تصحح بإعطاء البيريدوكسين (الفيتامين B6) بجرعة يومية 25-50 ملـغ. [ملاحظـة: يمكن لـ Isoniazid أن يصل في حليب الأم إلى مسـتويات كافية على إحداث عوز البيريدوكسين عند الرضيع ما لم تعط الأم مقداراً كافياً من الفيتامين.]

b. **التهـاب الكبد والسـمية الكبدية ذاتية التحسـاس Idiosyncratic:** يعتبر التهاب الكبد الشـديد والمميـت التأثير الضائرة الأشـد خطورة لـ Isoniazid. وقد افترض أنه ناجـم عـن المسـتقلب السـام Monoacetylhydrazine المتشـكل خلال اسـتقلاب Isoniazid، وتزداد نسـبة وقوعه عند المسـنين، وعند الذيـن يتناولون Rifampin، وعند الذين يتعاطون الكحول يومياً.

c. **التداخـلات الدوائيـة:** يمكن أن يزيـد Isoniazid التأثيرات الضائـرة لـ Phenytoin (الشكل 34-6) مثل الرأرأة والهزع، بسبب تثبيطه لاستقلاب هذا الدواء، وتزداد الخطورة عند الأشخاص ذوي الأستلة البطيئة.

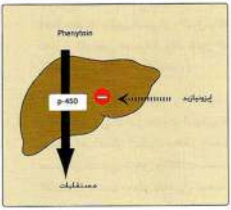
d. **تأثـيرات ضائرة أخرى:** لوحظ حدوث اضطرابات عقلية واختلاجات عند المرضى المصابـين بالصرع، كما لوحظ حـدوث التهاب العصب البصري وتفاعلات فرط الحساسية كالحمى والطفح.



الشكل 4.34
النمطان المختلفان لمخطط العمر النصفي للآيزونيازيد تحت تأثير الأستلة البطيئة والسريعة له.

ظهور المستقلبات في البول
إيزونيازيد

الشكل 5.34
طرق إعطاء ومصير الآيزونيازيد



الشكل 6.34
يزيد الآيزونيازيد من التأثيرات الضائرة للفينيتوين.

C. الريفامايسينات: Rifampin و Rifabutin و Rifapentine

هي مجموعة من المضادات الحيوية الماكروليدية المتشابهة بنيوياً، وهي أدوية الخط الأول للتدرن. أي منها يجب أن يستعمل دائماً بالمشاركة مع واحد آخر على الأقل من مضادات التدرن التي تتحسس عليها عصية التدرن.

1. **ريفامبين:** مشتق من فطور Streptomyces العفنية، وله فعالية مضادة للجراثيم أوسع من Isoniazid وله استعمالات أخرى في معالجة عدد من الأخماج الجرثومية. ونظراً لنشوء السلالات المقاومة بسرعة خلال المعالجة فإن Rifampin يجب أن لا يعطى لوحده أبداً في معالجة التدرن الفعال.

a. **آلية الفعل:** يحصر الـ Rifampin تناسخ DNA وذلك بتداخله مع الإنزيمات المكوثرة (Polymerase) في تحت الوحدة β من RNA المعتمد على DNA الجرثومي وليس البشري، [ولهذا فالدواء نوعي لبدائيات النوى Prokaryotes.] وبذلك فهو يمنع تركيب RNA من خلال كبته للمرحلة البدئية.

b. **الطيف المضاد للجراثيم:** الريفامبين دواء قاتل للمتفطرات، سواء الخلوية أو خارج الخلوية، والتي تشمل المتفطرات الدرنية والمتفطرات اللانموذجية (مثل الكانساسية). كما أنه فعال ضد العديد من المتعضيات إيجابية وسلبية الغرام، ويستخدم وقائياً بشكل متكرر عند الأفراد المخالطين لمريض مصاب بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية أو المستدميات النزلية. يعتبر من أقوى الأدوية المضادة للجذام في الوقت الحاضر، ولكنه يشرك عادة مع أدوية أخرى لتأخير ظهور الذراري المقاومة. Rifabutin هو مضاهئ تركيبي لـ Rifampin وله بعض الفعالية لمجموعة المتفطرات الطيرية داخل الخلوية (-Mycobacterium Avium Intracellulare) ولكنه أقل فعالية ضد التدرن.

c. **المقاومة:** يمكن أن تنجم المقاومة عن طفرة تغير إلفة الإنزيمات المكوثرة (Polymerase) تجاه الدواء أو عن نقص النفوذية.

d. **الحرائك الدوائية:** يمتص بشكل كاف بعد إعطائه فموياً، ويتوزع في كافة أعضاء الجسم وسوائله. ويحقق مستويات كافية في السائل الدماغي الشوكي حتى بغياب الالتهاب. يتم قبطه من قبل الكبد، ثم يخضع لدورة معوية كبدية. ويحفز إنزيمات الأوكسيداز الكبدية (ص 14) مما يؤدي لقصر العمر النصفي. يطرح بعد ذلك مع مستقلباته عن طريق الصفراء والبول (الشكل 34-7). [ملاحظة: يتلون البراز والبول والمفرزات الأخرى بالبرتقالي، ولذلك يجب تحذير المريض مسبقاً. وقد تتلون العدسات اللاصقة باستمرار بسبب اصطباغ الدمع بالبرتقالي أو الأحمر.]

e. **التأثيرات الضائرة:** قليلة ولا تسبب مشكلة وتتضمن الغثيان والقيء والحمى والطفح. من النادر حدوث التهاب كبد ووفاة بسبب قصور الكبد؛ ومهما يكن، فيجب استعمال الدواء بحذر وبحكمة عند الكحوليين أو المسنين أو المصابين بمرض كبدي مزمن وذلك بسبب زيادة حدوث الاعتلال الوظيفي الكبدي الشديد عندما يعطى الدواء لوحده أو مع آيزونيازيد. وتحدث غالباً متلازمة شبيهة بالإنفلونزا عندما يعطى الريفامبين بشكل متقطع أو بجرعات يومية 1.2 غ أو أكثر، وتتظاهر بحمى وعرواءات وآلام عضلية وتترافق أحياناً مع قصور كلوي حاد وانحلال دم وصدمة.

الشكل 7.34
طريقة إعطاء ومصير الريفامبين.
[ملاحظة: ينبغي تحذير المريض باحتمال تلون الدموع والبول بالأحمر البرتقالي.]

f. **التداخلات الدوائية**: يستطيع Rifampin أن يحث إنزيمات السيتوكروم P450) (انظـر ص ١٤)، ولذلك فإنه قد ينقص الأعمار النصفية للأدوية الأخرى التي تستقلب بواسطة هذا الجهاز لدى مشاركته معها (الشكل 34-8) مما قد يوجب زيادة جرعات هذه الأدوية.

2. **ريفابيوتـن**: مشتق من الريفامبين، وهو الدواء المفضل في خمج التدرن عند مرضى الأيدز المعالجين بمثبطات البروتياز أو مثبطات المنتسخة العكسية اللانيكليوزيدية، وذلك لكونه أقل تحريضاً لإنزيمات P450. يشبه الريفامبين من حيث تأثيراته الضائرة إضافة إلى أنه يسبب أيضاً التهاب العنبية وفرط تصبغ الجلد وقلة الكريات البيض.

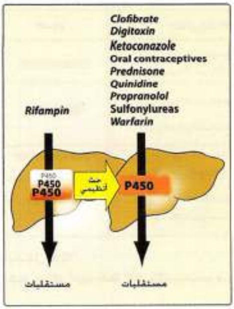
3. **ريفابنتـين**: فعاليته مماثلة لفعالية الريفامبين، ولكن عمره النصفي أطول من ريفامبين وريفابيوتين، مما يسمح بإعطاء الجرعات بشكل أسبوعي. إلا أنه في الطور المكثف -أول شهرين- من المعالجة ذات الشوط القصير للتدرن فإن الريفابنتين يعطى مرتين أسبوعياً. وفي الطور التالي يعطى الريفابنتين مرة أسبوعياً لمدة أربعة أشهر. ولتجنب مشكلة المقاومة فيجب أن لا يستعمل الريفابنتين لوحده، وإنما ضمن نظام علاجي يتضمن 3-4 أدوية.

D. بيرازيناميد Pyrazinamide

هو دواء تركيبي مضاد للتدرن، فعال فموياً، ومبيد للجراثيم، يستعمل بالمشاركة مع الأيزونيازيد والريفامبين والإيثامبيوتول. وهو قاتل للعصيات التي تنقسم بفعالية وذلك بآلية غير معروفة. يجب أن يُحلمه الدواء إلى Pyrazinoic acid وهو الشكل الفعال منه. يؤثر Pyrzinamide ضد العصيات السلية في البيئة الحامضية لليزوزومات وفي البالعات، ولكن بعض العصيات التي تفتقر إلى أنظيم Pyrazinamidase تكون مقاومة له. يتوزع في كل أنحاء الجسم ويعبر إلى السائل الدماغي الشوكي. يمكن أن يتعرض حوالي 1-5% من المرضى الذين يتناولون Isoniazid و Rifampin و Pyrazinamide لخلل في الوظيفة الكبدية. يمكن أن يؤدي الدواء إلى انحباس البولات مما قد يفاقم هجمات النقرس (الشكل 34-9).

E. إيثامبيوتول Ethambutol

دواء موقف لنمو الجراثيم، ونوعي لأغلب سلالات المتفطرات الدرنية والكانساسية، حيث يثبط إنزيم Arabinosyl Transferase – الهام لاصطناع جدار المتفطرة الحاوي على مركب Arabinogalactan. لا تعد المقاومة مشكلة عند استخدام الدواء مع مضادات التدرن الأخرى. يمكن استخدامه مع Isoniazid و Rifampin و Pyrazinamide لمعالجة التدرن. يمتص بعد إعطائه من طريق الفم، ويتوزع جيداً في كل أنحاء الجسم، وينفذ بشكل كاف علاجياً إلى الجملة العصبية المركزية في التهاب السحايا السلي. يطرح مع مستقلباته عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي. أهم التأثيرات الجانبية هو التهاب العصب البصري الذي يؤدي إلى تناقص حدة الرؤية وفقدان القدرة على التمييز بين الأحمر والأخضر، لذلك يجب فحص القدرة البصرية بشكل دوري، وإن وقف تناول الدواء يؤدي إلى تراجع الأعراض السمية. يؤدي الـ Ethambutol إلى نقص إطراح البولات مما قد يسبب تفاقم النقرس (الشكل 34-9). ويلخص (الشكل 34-10) بعض ميزات أدوية الخط الأول. [ملاحظة: تمتلك الأدوية المضادة للتدرن -كأي دواء- هامشاً علاجياً، وهو المدى ما بين التركيز الأدنى



الشكل 8.34
يحرض الريفامبين السيتوكروم P450 مما ينقص الأعمار النصفية للأدوية المعطاة معه والتي تستقلب بهذه الجملة الأنظيمية.

بيرازينامايد
إيثامبوتول
حمض البول

الشكل 9.34
قد يسبب البيرازينامايد والإيثامبيوتول احتباس البولات وهجمات النقرس.

الدواء	التأثيرات الجانبية	تعليقات
Ethambutol	التهاب عصب بصري مع ضعف رؤية. عمى لوني للأحمر والأخضر	تحقق من الحدة البصرية ورؤية الألوان شهرياً
Isoniazid	ارتفاع قيم الأنظميات الكبدية. التهاب الكبد. اعتلال أعصاب محيطية	قياس الإنزيمات الكبدية وإعادة المعايرة إذا كانت النتيجة غير طبيعية أو كان المريض من ذوي الخطورة أو كان عرضياً. تداخل هام بينه وبين الـ Phenytion ومركبات الـ azol المضادة للفطور
Pyrazinamide	غثيان. التهاب كبد. زيادة حمض بول الدم. طفح. ألم مفصلي. نقرس (نادر)	قم بعيار الإنزيمات ا لكبدية وحمض البول وأعد المعايرة إذا كانت النتيجة غير طبيعية أو كان المريض من ذوي الخطورة أو كان عرضياً
Rifampin	التهاب كبد. اضطراب هضمي. طفح. متلازمة شبيهة بالانفلونزا. تداخل هام مع عدة أدوية أخرى	قم بعيار الإنزيمات الكبدية وإجراء CBC وأعد المعايرة إذا كانت النتائج ... (كما ذكر أعلاه) ونبه المريض إلى احتمال تلون الدمع والبول بالأحمر - البرتقالي

الشكل 10.34
بعض ميزات أدوية الخط الأول والمستخدمة في علاج التدرن. CBC تعني تعداد دم كامل.

المطلوب لتثبيط نمو المتفطرة السلية وبين التركيز الأعظمي الذي يمكن إعطاؤه دون حدوث التأثيرات السمية.]

F. أدوية الخط الثاني البديلة

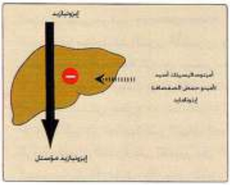
هناك عدد من الأدوية - مثل streptomycin و para-aminosalycylic acid و ethionamide و cycloserine و capreomycin والكينولونات المفلورة والماكروليدات - تعد كأدوية خط ثـان في المعالجة وذلك إما لأنها أقل فعالية من أدوية الخط الأول وتأثيراتها السـمية أكثر خطورة، أو لأن تأثيرها يطال سلالات المتفطرات اللانموذجية بشكل خاص.

1. **Streptomycin**: هو أول دواء فعال في معالجة التدرن، وقد سـبق شـرحه في زمرة الأمينوغلايكوزيـدات. ويسـتهدف Streptomycin بشـكل مباشـر العصيـات خارج الخلايـا. وتُعالج الأخماج المقاومة له بـ Kanamycin أو Amikacin اللذان تبقى تلك العصيات حساسة لهما.

2. **Capreomycin**: ببتيـد يثبـط الاصطنـاع البروتيني، ويعطى حقنـاً، ويحتفظ به بشـكل أساسـي لعلاج حالات التـدرن ذات المقاومة لعدة الأدويـة، وتنبغي مراقبة المريض جيداً لتجنب حدوث السمية الأذنية والسمية الكلوية.

3. **Cycloserine**: مضـاد للتـدرن فعـال فموياً، ويبـدو أنه يؤثر علـى مرحلة تركيب غلاف الخلية الجرثومية التي يدخل فيها D-alanine. يتوزع بشـكل جيد في سـوائل الجسـم بما فيها السـائل الدماغي الشـوكي، ويسـتقلب ويطرح مع مستقلباته عن طريق البول. يتراكم في القصور الكلوي. وتتضمن تأثيراته الضائرة اضطرابات في الجملـة العصبية المركزية مثل تفاقم فعالية النوبات الصرعية، إضافة إلى اعتلال الأعصاب المحيطية الذي يتحسن بإعطاء البيريدوكسين.

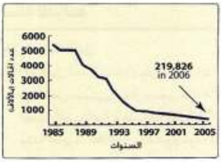
4. **Ethionamide**: هـو مضاهئ بنيوي لـ Isoniazid، ويعتقد بأنه لا يعمل بنفس الآلية. ويمكنه أن يثبط أستلة Isoniazid (الشكل 34-11)، وهو فعال بعد إعطائه عن طريق الفم، ويتوزع بشـكل واسع في كل أنحاء الجسم بما فيها السائل الدماغي الشوكي. يستقلب بشدة، ويطرح بشكل أساسي عن طريق البول. تأثيراته الضائرة قد تحد من استخدامه، وتتضمن: تخريشاً معدياً، سمية كبدية، اعتلال أعصاب محيطية،



الشكل 11.34
يمكن لأمينو حمض الصفصاف والإيثيونامايد أن يثبط أستلة الأيزونيازيد.

التهاب العصب البصري. ويمكن التخفيف من حدة تأثيراته الجانبية العصبية بإعطاء البيريدوكسين (B6).

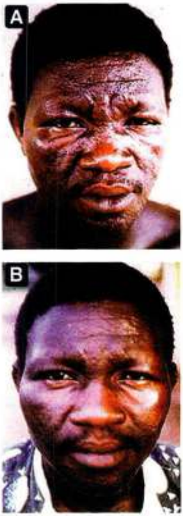
5. **الكينولونات المفلورة:** نذكر منها Moxifloxacin و Levofloxacin، ولها دور هام في علاج التدرن المقاوم لأدوية متعددة، بعض السلالات اللانموذجية للمتفطرات حساسة له أيضاً. وقد تمت مناقشة هذه الأدوية بالتفصيل في الفصل 33.
6. **الماكروليدات:** مثل Azithromycin و Clarithromycin يشكلان جزءاً من النظام العلاجي المتضمن أيضاً Rifabutin و Ethambutol المستعمل لعلاج الإنتانات المحدثة بمجموعة المتفطرات الطيرية-داخل الخلوية. ويفضل Azithromycin عند مرضى الإيدز لأنه أقل تداخلاً مع استقلاب الأدوية المضادة للفيروسات. ويمكنك أن تجد تفاصيل أكثر عن الماكروليدات في الفصل 32.



الشكل 12.34
انتشار الجذام في العالم.

III. المعالجة الكيمائية للجذام

الجذام (أو داء هانسن، كما تسميه هيئة الصحة العامة الأمريكية) مرض نادر في الولايات المتحدة، حيث تحدث بعض الحالات كل عام، قد تكون واردة من الخارج أو من داخل البلاد. ولكنه يشكل معضلة أكبر في بقية أرجاء العالم (الشكل 34-12). يتوضع حوالي 70% من الحالات الموجودة في العالم في الهند. تدخل العصيات الجذامية الموجودة في الآفات الجلدية أو المفرزات الأنفية لمرضى الجذام عن طريق سحجات الجلد أو عبر السبيل التنفسي للأشخاص المستعدين. توصي منظمة الصحة العالمية بعلاج الجذام بنظام ثلاثي يتضمن Dapsone و Clofazimine و Rifampin لمدة 6-24 شهراً. يوضح الشكل 34-13 تأثيرات المعالجة الثلاثية.



الشكل 13.34
مريض بالجذام. A. قبل المعالجة.
B. بعد 6 أشهر من المعالجة متعددة الأدوية.

A. دابسون Dapsone

يرتبط بنيوياً بمجموعة السلفوناميدات، ويوقف بشكل مشابه تركيب الفولات بواسطة تثبيط إنزيم داي هيدروبتيروات سنثتاز. وهو موقف لنمو المتفطرات الجذامية، ولكن تصادف سلالات مقاومة له. كما يستخدم لعلاج ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الكاريني عند مرضى الإيدز. يمتص الدواء جيداً من السبيل الهضمي ويتوزع في أنحاء الجسم ويتركز بشكل عالٍ في الجلد، ويدخل الدوران المعوي الكبدي ويخضع لأستلة كبدية، ويطرح مع مستقلباته عن طريق البول. تتضمن التأثيرات الضائرة انحلالاً دموياً (خصوصاً عند المصابين بعوز G6PD) و Methemoglobinemia واعتلال الأعصاب المحيطية، مع احتمال حدوث الحمامى العقدة الجذامية (وهي اختلاط جلدي خطير وشديد للجذام). [يعالج التأثير الأخير بالستيرويدات القشرية أو Thalidomide.]

B. كلوفازيمين Clofazimine

هو صباغ فينازين، يرتبط مع DNA ويمنعه من أن يكون قالباً لانتساخ DNA جديد. وبسبب خواصه المرجعة/والمؤكسدة فيمكنه أن يؤدي إلى توليد جذور الأوكسجين الحرة السامة للخلايا، وهي سامة أيضاً للجراثيم. وهو دواء قاتل للعصيات الجذامية، وله بعض الفعالية ضد مجموعة المتفطرات الطيرية-داخل الخلوية. يمتص عن طريق الفم ويتراكم في النسج مما يمكن من إعطائه بشكل متقطع. لا يعبر إلى الجملة العصبية المركزية. وقد يتغير لون جلد المرضى المعالجين به إلى الأحمر. ذكر حدوث التهاب معوي بالحمضات. للدواء أيضاً خصائص مضادة للالتهاب ولذلك لا تحدث الحمامى العقدة الجذامية لدى العلاج به.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.34. تم قبول أحد المدمنين على المخدرات الوريدية، وعمره 31 سنة، في المشفى، بشكوى سعال وحمى منذ 4 أسابيع. وقد أظهرت صورة الصدر الشعاعية ارتشاحاً كهفياً في الفص العلوي الأيسر للرئة، بينما أظهرت نتائج زرع القشع وجود المتفطرة السلية والتي تبينت حساسيتها لجميع مضادات التدرن. عولج المريض بـ Isoniazid و Rifampin و Pyrazinamid ولكن زرع القشع بقي إيجابياً في الأشهر الأربعة التالية. ما هو السبب الأكثر احتمالاً لفشل المعالجة مما يلي:

A. إيجابية كاذبة للزرع.
B. سوء امتصاص الأدوية المعطاة.
C. خمج مرافق بـ HIV (الإيدز).
D. عدم مطاوعة المريض للعلاج.
E. مقاومة دوائية.

الجواب الصحيح: D. فمع أن سوء امتصاص الدواء ومقاومته سببان ممكنان، إلا أن السبب الأكثر شيوعاً لفشل المعالجة هو عدم التزام المريض بخطة العلاج. ويمكن تحسين احتمال إكمال العلاج إذا اتبعنا طريقة «المعالجة المراقبة مباشرة». أما الإيجابية الكاذبة للزرع فهي ممكنة ولكنها بعيدة الاحتمال.

2.34. رجل عمره 40 سنة يتلقى على مدى الشهرين الماضيين علاجاً لتدرن رئوي فعال، اشتكى مؤخراً خلال زيارته الدورية للعيادة من إحساس تنميل ووخز إبر في قدميه. ما هو الفيتامين الذي تشتبه بعوزه لدى هذا المريض كسبب لشكواه؟

A. حمض الأسكوربيك.
B. النياسين.
C. البيريدوكسين.
D. الكالسيتريول.
E. حمض الفوليك.

الجواب الصحيح: C. تتضمن المعالجة البدئية للتدرن الرئوي الفعال عقار isoniazid الذي يسبب اعتلال الأعصاب المحيطية محدثاً بالتالي حس تنميل ووخز. ويبدو أن سبب العوز التسبي في البيريدوكسين تأثير الـ isoniazid على تفعيله وتسريع إطراحه. وإن إعطاء 100 ملغ من البيريدوكسين يمنع الاعتلال العصبي السابق.

3.34. مريض عمره 35 سنة ومدمن سابق على الهيروين خلال الأشهر 13 السابقة، ويعطى حالياً جرعات صيانة (داعمة) من Methadone. تبين منذ أسبوعين أن اختبار السلين (PPD) إيجابي لديه، وقد أظهرت صورة الصدر الشعاعية دليلاً على خمج في الفص العلوي الأيمن للرئة، فبدئ له بمعالجة نظامية للتدرن، ولكنه أدخل إلى قسم الإسعاف بشكوى (أعراض سحب). أي من الأدوية التالية يشتبه به كسبب لأعراض السحب السابقة؟

A. Ethambutol.
B. Isoniazid.
C. Pyrazinamide.
D. Rifampin.
E. Streptomycin.

الجواب الصحيح: D. إن rifampin محرض قوي للأنظيمات التي تستقلب الأدوية المعتمدة على السايتوكروم P450. يعتمد زمن تأثير الـ methadone على تصفيته الكبدية وبالتالي فإن استقلابه السريع سينقص مدة تأثيره ويزيد خطورة أعراض السحب عند الشخص الذي يعطى جرعات داعمة منه.

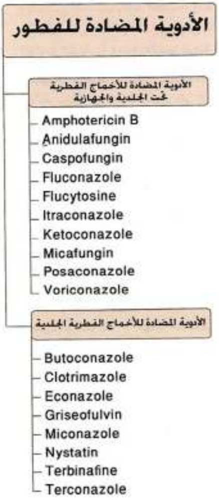
35

الأدوية المضادة للفطور

Antifungal Drugs

I. نظرة عامة

تدعى الأمراض الخمجية التي تسببها الفطور بالفطارات Mycoses وهي غالباً أمراض مزمنة بطبيعتها، وكثير من الأخماج الفطرية الشائعة تكون سطحية وتصيب الجلد فقط وتدعى Cutaneous Mycoses، ولكن من الممكن أن تعبر الفطور الحاجز الجلدي مسببة أخماجاً تحت جلدية. إن الأخماج الفطرية التي يصعب علاجها هي الجهازية منها والتي تكون غالباً مهددة للحياة. وخلافاً للجراثيم فالفطور هي كائنات حقيقية النوى وتملك جداراً خلوياً صلباً مكوناً بشكل رئيسي من الكيتين—وهو بوليمير مكون من N- أستيل غلوكوزامين وذلك خلافاً الببتيدوغليكان الذي يعتبر المكون الرئيسي للجدار الخلوي في معظم الجراثيم. يحتوي غشاء الخلية الفطرية على الإرغوستيرول وليس على الكولسترول الموجود في جدار خلايا الثدييات، وهذه الخاصية الكيميائية للجدار الفطري الخلوي هامة من حيث اختيار المعالجة المضادة للفطور. وبشكل عام فإن الأخماج الفطرية مقاومة للمضادات الحيوية المستخدمة في علاج الأخماج الجرثومية، وبالعكس فالجراثيم تقاوم الأدوية المضادة للفطور. لقد أظهر العقدان الأخيران ازدياداً في نسبة حدوث الأخماج الفطرية وأصبح إنتان الدم بالمبيضات البيض السبب الرابع الأكثر شيوعاً من أسباب إنتان الدم Septicemia. إن ازدياد حدوث الأخماج الفطرية قد ترافق مع ازدياد أعداد المرضى المثبطين مناعياً بسبب زرع الأعضاء، أو بسبب المعالجات الكيماوية للأورام النقوية والصلبة، أو بسبب الإصابة بالإيدز. خلال نفس المدة الزمنية حصلت تغيرات جدّ هامة في الخيارات العلاجية المتاحة أمام الأطباء، فعلى سبيل المثال لقد وفر التطور الجاري في مضادات الفطور الآزولية الجديدة معالجات فعالة لمعظم الأخماج الفطرية الخطيرة، إن لم يكن لكاملها. لقد صنفت في الشكل 35-1 الأدوية المضادة للفطور المفيدة في المعالجة السريرية.


الأدوية المضادة للفطور
الأدوية المضادة للأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية
Amphotericin B
Anidulafungin
Caspofungin
Fluconazole
Flucytosine
Itraconazole
Ketoconazole
Micafungin
Posaconazole
Voriconazole
الأدوية المضادة للأخماج الفطرية الجلدية
Butoconazole
Clotrimazole
Econazole
Griseofulvin
Miconazole
Nystatin
Terbinafine
Terconazole

الشكل 1.35
ملخص الأدوية المضادة للفطور.

II. أدوية الأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية

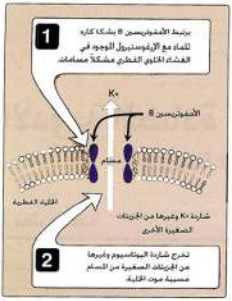
إن الأدوية المستخدمة في معالجة الأخماج الفطرية تحت الجلدية والجهازية قد صنفت في الشكل 35-1. [ملاحظة: هناك أدوية آزولية إضافية فعالة في المعالجة الموضعية للمرضى المصابين بالمبيضات البيض أو الفطور الجلدية.] إن Echinocandins هي صنف جديد من الأدوية المضادة للفطور والتي تمارس فعاليتها القاتلة للفطر من خلال تثبيط تركيب 1.3-β-glucan الهام في تركيب الجدار الخلوي الفطري.

A. أمفوتيريسين B

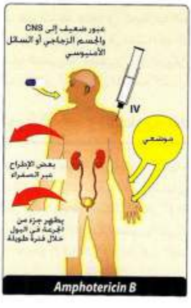
أمفوتريسين B هو دواء ينتجه بشكل طبيعي فطر Streptomyces nodosus، وهو عبارة عن مضاد حيوي ماكروليدي بوليني، ويعد العلاج المختار للأخماج الجهازية المهددة

للحياة وذلك على الرغم من سميته. [ملاحظة: لقد خضع الأمفوتيريسين B التقليدي (أمفوتيريسين B ديوكسيكوليت: المستحضر الخالي من الدسم) للعديد من التحسينات البنيوية والتي أنقصت نسبة حدوث تأثيراته الجانبية وخاصة السمية الكلوية.] كما يستخدم هذا الدواء في بعض الأحيان (بالمشاركة) مع الفلوسايتوزين مما يسمح بخفض مستويات الأمفوتيريسين في الدم وبالتالي التعامل مع مستويات أقل سمية.

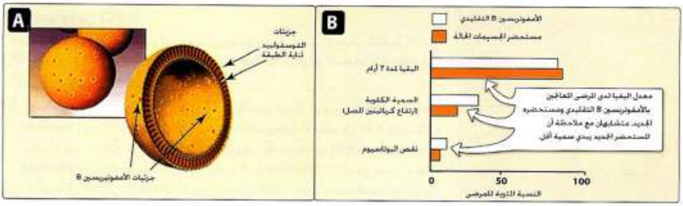
1. **آلية الفعل:** ترتبط جزيئات عديدة من الأمفوتيريسين B بالإرغوستيرول الموجود في الغشاء البلاسمي للخلايا الفطرية الحساسة، وهناك تشكل مسامات (قنوات) تتطلب حدوث تفاعلات كارهة للماء بين الجزء المحب للدسم في الأمفوتيريسين B والستيرول (الشكل 35-2). هذه المسامات تعطل وظيفة الغشاء الخلوي الأساسية سامحة للشوارد (وخاصة البوتاسيوم) والجزيئات الصغيرة بالتسرب من الخلية وبالتالي التسبب بموت الخلية. [ملاحظة: ترتبط المضادات الحيوية البولينية بالإرغوستيرول بشكل انتقائي وليس بالكوليستيرول (الستيرول الموجود في الأغشية الخلوية للثديات) وهذا يمنحها نوعية نسبية (ولكنها غير مطلقة).]
2. **الطيف المضاد للفطور:** يملك الأمفوتريسين B تأثيرين أحدهما قاتل للفطور والآخر مثبط لها، وهذا يعتمد على المتعضية الفطرية وتركيز الدواء. ويطال تأثيره الفطور التالية: المبيضات البيض، المنوسجات المحفظية، المستخفيات المستحدثة، والفطور الكروانية والفطور البرعمية الجلدية وسلالات عديدة من الرشاشيات. [ملاحظة: يستعمل الأمفوتيريسين B في اللايشمانيا (خمج من الأوالي).]
3. **المقاومة:** مع أن المقاومة تجاه هذا الدواء قليلة ولكنها تترافق مع نقص محتوى الغشاء البلاسمي الفطري من الإرغوستيرول.
4. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الدواء من خلال الحقن الوريدي البطيء (الشكل 35-3). إن الأمفوتريسين B لا ينحل بالماء وتتطلب المستحضرات المعدة للحقن إضافة (Sodium Deoxycholate) وبذلك ينتج محلول غرواني منحل. وقد نضطر لإعطائه بالطريق داخل القراب (تحت العنكبوت أو تحت الجافية) بالرغم من خطورته وذلك لعلاج التهاب السحايا بالفطور المتحسسة لهذا الدواء. تم تصنيع أشكال من الأمفوتيريسين B بعد إضافة شحميات صنعية متنوعة لتشكيل جسيمات شحمية، والمستحضرات الثلاثة في أمريكا هي Amphotec و Abelcet و AmBisome. مثلاً، المستحضر ذو الجسيمات الشحيمة الأصغر والأبسط هو AmBisome ويتم إنتاجه بضم الأمفوتيريسين B إلى طبقة مزدوجة من الجسيمات الشحمية تتألف من الفوسفوليبيدات والكوليستيرول (الشكل 35-4). وإن لمستحضرات الجسيمات الشحمية ميزتان هامتان إذ تنقص السمية الكلوية والأضرار الناجمة عن تسريبه وريدياً. وللأسف فإن هذه المستحضرات الجديدة غالية الثمن، ويحتفظ بها كعلاج منقذ عند الذين لا يتحملون الأمفوتيريسين B التقليدي. يرتبط هذا الدواء بشكل كبير ببروتينات البلازما، وينتشر في أنحاء الجسم، ويتواجد في الأنسجة بشكل كبير. ومع أن الالتهاب يسهل عبور الدواء إلى سوائل الجسم المختلفة ولكن كميات قليلة منه تعبر إلى السائل الدماغي الشوكي والخلط الزجاجي والسائل الأمنيوسي، إلا أن الدواء يعبر المشيمة. تظهر مستويات قليلة من الدواء ومستقلباته في البول خلال فترة طويلة من الزمن، وهناك كميات تطرح عبر الصفراء. ولا نحتاج لتعديل الجرعة عن المرضى الذين لديهم سوء وظيفة كلوية أو كبدية، ولكن إذا عندما الاعتلال الكلوي الوظيفي ناجما عن استعمال الأمفوتيريسين B التقليدي فيجب تخفيض الجرعة اليومية الكلية إلى النصف. ولتقليل السمية الكلوية يعطى الصوديوم (ضمن تسريب للمصل الملحي الطبيعي إلى جانب مستحضرات أمفوتيريسين B.


1
يرتبط الأمفوتريسين B بشكل كاره للماء مع الإرغوستيرول الموجود في الغشاء الخلوي الفطري مشكلاً مسامات
K+
الأمفوتريسين B
مسام
الخلية الفطرية
شاردة K+ وغيرها من الجزيئات الصغيرة الأخرى
2
تخرج شاردة البوتاسيوم وغيرها من الجزيئات الصغيرة من المسام مسببة موت الخلية

الشكل 2.35
مخطط يوضح مساماً بشكله الأمفوتريسين B في الغشاء الخلوي.


عبور ضعيف إلى CNS والجسم الزجاجي أو السائل الأمنيوسي
IV
موضعي
بعض الإطراح عبر الصفراء
يظهر جزء من الجرعة في البول خلال فترة طويلة
Amphotericin B

الشكل 3.35
طريقة إعطاء وإطراح الأمفوتيريسين B.



الشكل 4.35

A. دخول جزيئات الأمفوتريسين B بين جزيئات الفوسفوليبيد في الجسيم الشحمي الكروي (AmBisome™)

B. مقارنة بين نتائج المعالجة بالأمفوتيريسين B التقليدي ومستحضره الجديد عند مرضى السرطان الذين يعانون من نقص العدلات والترفع الحروري.

5. **التأثيرات الضائرة:** للأمفوتريسين B مشعر علاجي منخفض، وإن الجرعة اليومية للبالغ يجب ألا تتعدى 1.5 ملغ/كغ. تعطى عادة جرعات تجريبية قليلة من الدواء لتقدير درجة استجابة المريض السلبية كحصول التأق أو الاختلاجات، وتشمل التظاهرات السمية الأخرى ما يلي (الشكل 35-5).

a. **الحمى والقشعريرة:** تحصل بشكل أكثر شيوعاً بعد 1-3 ساعات من بدء التسريب الوريدي، ولكنها تتراجع عادة مع تكرار إعطاء الدواء. يمكن أن تعطى الستيرويدات القشرية أو خافضات الحرارة قبل إعطاء الأمفوتيريسين B.

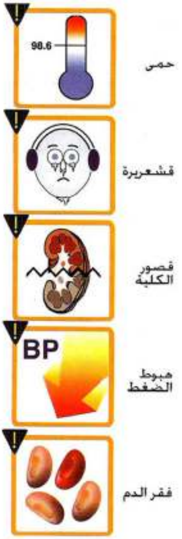
b. **سوء الوظيفة الكلوية:** على الرغم من نقص كميات الدواء المطروحة عن طريق البول يمكن أن يحدث لدى المريض انخفاض في معدل الرشح الكبي والوظيفة الأنبوبية للكلية وتصفية الكرياتينين، وضياع في البوتاسيوم والمغنزيوم. [ملاحظة: قد تتعزز السمية الكلوية في حال وجود نفاذ للصوديوم، ولذلك قد يؤدي إعطاء بلعة تسريب وريدي لمصل ملحي قبل وبعد تسريب الأمفوتيريسين B إلى تخفيض حدوث السمية الكلوية الدوائية.] عند إيقاف الدواء تعود الوظيفة الكلوية لما كانت عليه في حال كانت الجرعة قليلة، أما عندما تكون الجرعات كبيرة فقد يحدث تخرب دائم. يتفاقم ارتفاع البولة الدموية (آزوتيميا) بوجود أدوية أخرى سامة للكلية مثل الأمينوغلايكوزيدات والسايكلوسبورين والبنتاميدين، ولكن الإماهة الكافية يمكن أن تنقص من شدة ارتفاع البولة.

c. **هبوط الضغط:** قد يحدث هبوط ضغط مشابه للصدمة ويترافق مع نقص بوتاسيوم الدم، وهذا يتطلب تعويض البوتاسيوم. كما يجب الانتباه للمرضى المعالجين بالديجوكسين.

d. **فقر الدم:** قد يحدث فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ نتيجة تثبيط عكوس لإنتاج الكريات الحمر، وقد يتفاقم هذا عند مرضى الإيدز الذين يتناولون الزيدوفودين.

e. **التأثيرات العصبية:** التسريب داخل القراب قد يؤدي لعدد من المشاكل العصبية الخطيرة.

f. **التهاب الوريد الخثري:** يمكن تقليص حجم هذه المشكلة بإضافة الهيبارين أثناء التسريب.



الشكل 5.35

التأثيرات الجانبية للأمفوتريسين B.

B. فلوسايتوزين (5-FC)

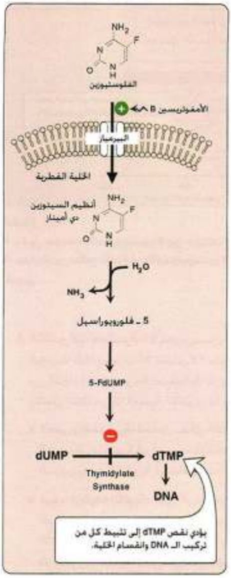
هو مضاد صنعي لاستقلاب البيريميدين ويستعمل في أغلب الأحيان بالمشاركة مع الأمفوتيريسين B لمعالجة الأخماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا بالمستخفيات المستحدثة والمبيضات البيض.

1. **آلية الفعل:** يدخل 5-FC الخلايا الفطرية عن طريق إنزيم Cytosine-Specific Permease (وهو إنزيم لا يوجد في خلايا الثدييات) ثم يتحول 5-FC من خلال سلسلة من التفاعلات الكيميائية إلى نكليوتيد كاذب يدعى 5-fluorodeoxyuridine 5'-mono-phosphate ويقوم بتثبيط تركيب Thymidylic Acid —الذي يعتبر مكوناً أساسياً لـ DNA في الخلية الفطرية (الشكل 35-6). ومن ثم يستقلب النكليوتيد الأحادي الصنعي إلى نكليوتيد ثلاثي هو 5-fluorodeoxyuridine 5'-triphosfate وينضم RNA الفطري مما يؤدي إلى تعطيل تركيب الحمض النووي والبروتين. [ملاحظة: يزيد الأمفوتيريسين B النفوذية الخلوية مما يسمح لكميات أكبر من 5-FC بالدخول إلى الخلية الفطرية. وبذلك يكون للدواءين تأثير تآزري (الشكل 35-7).]
2. **الطيف المضاد للفطور:** 5-FC هو مثبط للفطور وهو فعال لدى مشاركته مع إيتراكونازول لمعالجة الفطار البرعمي الصبغي بالاشتراك مع الأمفوتريسين B لعلاج داء المبيضات وداء المستخفيات.
3. **المقاومة:** تحدث المقاومة خلال المعالجة بسبب النقص في مستويات أي من الإنزيمات التي تحول 5-FC إلى 5-فلورويوراسيل (5-FU) وما بعده، أو بسبب ازدياد تركيب السايتوزين، وهذا هو السبب الرئيسي لعدم استعمال 5-FC كدواء وحيد في معالجة الأخماج الفطرية. إن معدل ظهور ذراري مقاومة يكون منخفضاً عند مشاركة 5-FC مع مضاد فطري آخر بالمقارنة مع استعماله لوحده.
4. **الحرائك الدوائية:** يمتص 5-FC جيداً بالطريق الفموي، كما ينتشر في سوائل الجسم المختلفة ويعبر جيداً إلى السائل الدماغي الشوكي. يمكن كشف 5-FU لدى المرضى، ومن المحتمل أن يكون ذلك نتيجة استقلاب 5-FC من قبل الجراثيم المعوية. يطرح الدواء مع مستقلباته عن طريق الرشح الكبي، ويتوجب تعديل الجرعة عند المرضى الذين لديهم اضطرابات في الوظيفة الكلوية.
5. **التأثيرات الضائرة:** يسبب 5-FC تأثيرات عكوسة تتضمن نقص العدلات ونقص الصفيحات وتثبيط نقي العظم، ويجب توخي الحذر عند المرضى الذين يعالجون بالتشعيع أو الأدوية الكيميائية التي تثبط نقي العظم. وقد يحدث أيضاً اضطراب عكوس في الوظيفة الكبدية يتمثل بارتفاع ناقلات الأمين المصلية والفوسفاتاز القلوية، ومن الشائع أن تحدث اضطرابات هضمية كالغثيان والإقياء والإسهال، وقد يحدث التهاب الأمعاء والكولون الشديد. [ملاحظة: يتعلق حدوث بعض التأثيرات الضائرة بوجود مستقلب 5-FU الذي تشكله الجراثيم المعوية من 5-FC.]

C. كيتوكونازول

هو أول الأدوية الآزولية الفعالة المعطاة فموياً لمعالجة الأخماج الفطرية الجهازية.

1. **آلية الفعل:** الأدوية الآزولية هي أدوية مثبطة للفطر بشكل غالب، وذلك عن طريق تثبيط C-14 α-demethylase (إنزيم من جملة السايتوكروم P450)، وبالتالي يمنع تحول اللانوستيرول إلى إرغوستيرول - الستيرول الرئيسي في غشاء الخلية الفطرية. (الشكل 35-8). يؤدي هذا التثبيط إلى تخريب بنية الغشاء الخلوي وتعطيل وظيفته وبالتالي يعيق نمو الخلية الفطرية. [ملاحظة: كما هي حال أول دواء في مجموعة دوائية، فإن انتقائية الكيتوكونازول تجاه هدفه ليست دقيقة



الشكل 6.35
آلية تأثير الفلوسايتوزين.

Flucytosine
!
Amphotericin B

الشكل 7.35
التآزر بين الفلوستيوزين والأمفوتريسين B.

كمـا في الأدوية الآزولية الأحدث. فعلى سـبيل المثال، بالإضافـة إلى إعاقة تركيب الإرغوسـتيرول الفطـري فـإن هـذا الـدواء يثبط تركيـب السـتيرويدات القندية والكظرية عند الإنسان مؤدياً إلى نقص إنتاج التستوستيرون والكورتيزول، كما أنه يثبط إنزيمات جملة السايتوكروم P450 والتي تستقلب الأدوية في الكبد.]

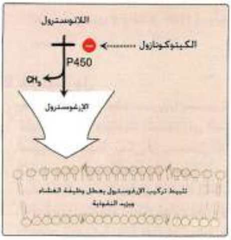
2. **الطيـف المضـاد للفطـور**: إن الكيتوكونـازول هـو دواء فعـال لمعالجـة كثير من الفطور كالمنسـوجات والفطـار البرعمي والكرواني والمبيضـات ولكنه لا يؤثر على أنواع الرشاشـيات. ومع أن الإيتراكونازول (بسـبب طيفه الواسـع وفعالية الأشـد وتأثيراته الضائرة الأقل) قد حل محل الكيتوكونازول في معالجة كثير من الأخماج الفطريـة، فـإن الكيتوكونـازول كدواء خط ثـان يعتبر بديلاً أقل ثمنـاً في معالجة أخمـاج المبيضـات المخاطية الجلديـة. لقد تم التعرف علـى ذراري فطرية عديدة مقاومة للكيتوكونازول.

3. **المقاومة**: أصبحت المقاومة مشكلة سريرية هامة وبشكل خاص مع المعالجة المطولة الضروريـة لمرضى الإيدز المتقدم. وتتضمن آلية حدوث المقاومة حدوث طفرات في المورثة المسـؤولة عـن إنتاج إنزيـم C-14 α-demethylase والذي يـؤدي إلى إنقاص ارتبـاط الآزول. كما أن بعض ذراري الفطور قـد طورت قدرة خاصة لضخ الآزول خارج الخلايا الفطرية بعد دخوله إليها.

4. **الحرائـك الدوائيـة**: يعطى الكيتوكونـازول عبر الطريق الفموي فقط. (الشـكل 9-35). ويتطلـب ذلـك وجود الحمض المعدي من أجل تفكيك مسـتحضره ومن ثم يمتص من خلال مخاطية المعدة. ويسوء امتصاصه عند مشاركته مع الأدوية التي ترفـع pH المعـدة مثل مضادات الحموضة أو تلك التي تؤثـر على الإفراز الحمضي المعـدي مثل مضـادات مسـتقبلات الهسـتامين H_2 ومثبطـات مضخـة البروتون. وبالنسـبة لمرضـى اللاكلوريدية فإن امتصـاص الدواء يمكن أن يتحسـن بإعطاء عوامل محمّضة مثل الكولا قبل تناول الدواء. يرتبط الكيتوكونازول بشكل كبير مع بروتينات البلازما. وعلى الرغم من محدودية عبوره إلى الأنسـجة فإنه يعد فعالاً في عـلاج داء المنوسـجات في الرئـة والعظم والجلد والأنسـجة الرخوة. وهو يدخل السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب في الكبد، ويطرح بشكل رئيسي عبر الصفراء، إن كميات الدواء الأصلي في البول منخفضة جدا لدرجة تجعله غير فعال في علاج أخماج السبيل البولي الفطرية.

5. **التأثـيرات الضائـرة**: بالإضافـة إلى تأثيراتـه الأليرجائيـة، فـإن الاضطرابات الهضميـة المعتمـدة على الجرعة كالغثيـان والقمه والإقياء هي مـن أكثر تأثيراته الضائـرة شـيوعاً. وتحدث التأثـيرات الغديـة الصماوية كالتثـدي ونقص الرغبة الجنسـية والعنانـة والاضطرابـات الطمثيـة نتيجـة حصـار تركيـب الأندروجين والستيرويدات الكظرية. ويلاحظ الارتفاع العابر لناقلات الأمين المصلية عند 10-2% من المرضى. وقد يحدث نادراً التهاب الكبد الصريح، ويتطلب الإيقاف الفوري للعـلاج. [ملاحظة: قد يتراكم الكيتوكونازول عند مرضى سـوء الوظيفة الكبدية، ولذلك تجب مراقبة تراكيزه البلازمية عندهم.]

6. **التداخـلات الدوائية ومضادات الاسـتطباب**: يسـتطيع الكيتوكونـازول أن يعزز سمية بعض الأدوية كالسايكلوسـبورين والفينيتوين والتولبوتاميد والوارفارين عن طريق تثبيطه لجملة السـايتوكروم P450 (الشـكل 35-10). ويسـتطيع الريفامبين، وهو المحفز لجملة السيتوكروم P450، أن يقصر مدة تأثير الكيتوكونازول وما سواه من الآزولات. يمكن للأدوية التي تنقص الحموضة المعدية (كمضادات الهستامين H_2 ومضادات الحموضة، ومثبطات مضخة البروتون، بالإضافة للسـوكرالفات) أن تنقص من امتصاص الكيتوكونازول. يجب ألا يستعمل الكيتوكونازول والأمفوتيريسين B سوية، لأن نقص الإرغوستيرول في الغشاء الخلوي الفطري يضعف التأثير القاتل



الشكل 8.35
آلية تأثير الكيتوكونازول.

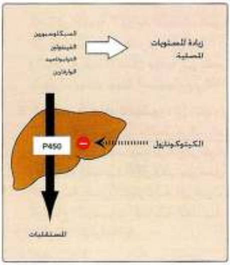
الإطراح عبر
الصفراء
الكيتوكونازول

الشكل 9.35
طريقة إعطاء وإطراح الكيتوكونازول.

للأمفوتيريسين B (الشكل 35-11). وأخيراً، فالكيتوكونازول مشوه لأجنة الحيوانات ويجب ألا يستعمل أثناء الحمل.

D. فلوكونازول

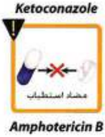
يعتبر هذا الدواء هاماً سريرياً بسبب غياب تأثيراته الغدية الصماء التي يسببها الكيتوكونازول، ونفاذيته الممتازة إلى السائل الدماغي الشوكي عبر كل من السحايا الطبيعية والملتهبة. يمكن أن يستعمل الفلوكونازول بشكل وقائي، مع بعض النجاح، لإنقاص حدوث الأخماج الفطرية عند المرضى الخاضعين لزرع النقي. إنه يثبط تركيب الإرغوستيرول في الغشاء الفطري بنفس طريقة الكيتوكونازول. ويعد الفلوكونازول الدواء المختار لعلاج المستخفيات المستحدثة وانسمام الدم بالمبيضات والفطور الكروانية، وهو دواء فعال ضد جميع أشكال داء المبيضات البيض الجلدي المخاطي. [ملاحظة: لقد سجلت عند بعض المرضى المصابين بالإيدز حالات فشل للعلاج نتيجة المقاومة.] يعطى الفلوكونازول فموياً أو بالتسريب الوريدي. وامتصاصه ممتاز، وبخلاف الكيتوكونازول فهو لا يعتمد على الحموضة المعدية. كما أن ارتباطه ببروتينات البلازما أصغري. وبخلاف الكيتوكونازول أيضاً يعد استقلابه ضعيفاً، وهو يطرح عبر الكلية، ولذلك يجب إنقاص الجرعات عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية. ولا تسبب التأثيرات الجانبية الناتجة عنه مشاكل كالتي تحصل عند المعالجة بالكيتوكونازول، فليس له أية تأثيرات صماوية، وذلك لعدم تثبيطه لجملة السايتوكروم P450 المسؤولة عن تركيب الإندروجينات، ولكنه يثبط جملة السايتوكروم P450 المسؤولة عن استقلاب الأدوية الموجودة في الشكل 35-10. يحدث أيضاً غثيان وإقياء واندفاعات جلدية. أما التهاب الكبد فهو مشكلة نادرة. وبما أن الدواء مشوه للأجنة فيجب عدم إعطائه في الحمل.



الشكل 10.35
يزيد الكيتوكونازول سمية الأدوية الأخرى عبر تثبيطه لجملة السيتوكروم P450.

E. إيتراكونازول

هو مضاد للفطور آزولي ذو طيف واسع كمضاد للفطر، وكما هو حال الفلوكونازول فهو آزول ثلاثي تركيبي ولا يسبب التأثيرات الجانبية الغدية الصماوية الملاحظة عند العلاج بالكيتوكونازول. آلية تأثيره هي نفسها الملاحظة مع الآزولات الأخرى. وهو حالياً الدواء المختار لمعالجة الفطار البرعمي والرشاشيات وداء الشعريات المبوغة ونظير الفطار الكرواني إضافة للمنوسجات. وخلافاً للكيتوكونازول فهو دواء فعال في معالجة داء المنوسجات المرافق للإيدز. يمتص الإيتراكونازول جيداً عبر الطريق الفموي ولكنه يحتاج لوجود الحمض لانحلال مستحضره الدوائي. يزيد الطعام من التوافر الحيوي لبعض مستحضراته. يرتبط الدواء بشكل كبير ببروتينات المصورة وينتشر في معظم الأنسجة بما فيها العظام والنسيج الشحمي، ولكن لا يمكن الحصول على التراكيز العلاجية المطلوبة في السائل الدماغي الشوكي. وكما هي الحال مع الكيتوكونازول فهو يستقلب بشكل كبير عن طريق الكبد ولكنه لا يثبط تركيب الأندروجينات. إن مستقلبه الرئيسي (هيدروكسي إيتراكونازول) فعال حيوياً، وله الطيف نفسه المضاد للفطور. تظهر كميات قليلة من الدواء الأصلي في البول، ولذلك فلا حاجة لإنقاص كمية الجرعة عند مرضى القصور الكلوي. تتضمن التأثيرات الجانبية الغثيان والإقياء والاندفاعات الجلدية (خاصة عند المرضى المثبطين مناعياً) ونقص البوتاسيوم وارتفاع الضغط والوذمة والصداع. يجب تجنب استعماله عند الحوامل، وهو يثبط استقلاب الكثير من الأدوية من بينها مضادات التخثر الفموية والستاتينات والكوينيدين. تزيد محفزات جملة السيتوكروم P450 من استقلاب الإيتراكونازول.



الشكل 11.35
يجب ألا يعطى الأمفوتيريسين B والكيتوكونازول معاً.

Voriconazole .F

يتميــز الفوريكونــازول Voriconazole بكونه مضاداً فطرياً واســع الطيف، وهو متوفر للإعطاء الوريدي والفموي، وله توافر حيوي بنسبة 96%، وقد ثبتت فعاليته في معالجة الرشاشــيات الغازية ويبدو أنه قد حل محل الأمفوتيريسين كدواء مختار لذلك، كما أنــه فعال ضد الأخماج الخطيرة بــذراري Scedosporium Apiospermum و Fusarium. يســتطيع الدواء النفوذ إلى النســج بشــكل جيد بما فيها الجملة العصبية المركزية. ويتم إطراحه عبر الاســتقلاب بواســطة إنزيمــات الســايتوكروم P450: 2C19 و 2C9 و 3A4، وإن العــدد الكبــير للتداخــلات الدوائيــة الناجمة عن اســتقلابه بالإنزيمات الكبدية المتعددة قد يحد من اســتعماله. التأثيرات الجانبية مشــابهة للتي تحدث مع الآزولات الأخــرى. وقــد تحدث اضطرابــات بصرية عابرة خــلال ثلاثين دقيقة من تناول الجرعة وهي إحدى المشاكل التي ينفرد بها عن غيره من الآزولات.

G. بوزاكونازول Posaconazole

هــو مضاد فطري جديد واســع الطيف، ويعطى عبر الفم. بنيته الكيميائية مشــابهة لتلــك التي لإيتراكونازول. تمــت الموافقة على اســتعماله في 2006 للوقاية من أخماج المبيضــات والرشاشــيات عند المرضــى مضعفي المناعة جداً ولمعالجــة داء المبيضات الفموي البلعومي. وبسبب طيف فعاليته فيمكن استعماله في معالجة الأخماج الفطرية الــتي تســببها أنــواع Mucor و zygomycetes الأخرى. وحتى اليــوم لا يوجد دواءٍ آخر لمعالجة أخماج الـzygomycetes ســوى مســتحضرات الأمفوتيريسين B. وإجمالاً، يعد البوزاكونازول جيد التحمل، والتأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي المشاكل الهضمية (غثيان، إقياء، إســهال، وألم بطني) والصداع. وكما هي الحال مع الآزولات الأخرى فإن البوزاكونازول يمكن أن يسبب ارتفاعاً في اختبارات وظائف الكبد (ALT و AST). كما تم الإبلاغ عن حدوث حالات نادرة من المتلازمة الانحلالية اليوريميائية وفرفرية نقــص الصفيحــات الخثرية والانصمــام الرئوي وذلك عند المرضــى الذين يتناولون في نفــس الوقــت بوزاكونــازول مع سايكلوســبورين أو تاكروليمــوس (لتدبير الرفض في زرع الأعضــاء). ونظراً لكــون البوزاكونازول يثبط الإنزيم 3A4 من الســايتوكروم P450 فإنــه قــد يزيد من تأثــير وسمية الكثير من الأدوية بما فيها السايكلوســبورين

	الكيتوكونازول	فلوكونازول	فوريكونازول	بوزاكونازول
الطيف	ضيق	واسع	واسع	واسع
طريق/طرق الإعطاء	فموي	فموي/وريدي	فموي/وريدي	فموي
نصف العمر (ساعة)	9-6	30	6-24	20-66
النفوذ للسائل الدماغي الشوكي	لا يوجد	موجود	يوجد	يوجد
الإطراح الكلوي	لا يوجد	موجود	لا يوجد	لا يوجد
التداخل مع الأدوية الأخرى	كثير	أحياناً	كثير	كثير
تثبيط اصطناع الستيرولات الثديّية	يعتمد على الجرعة	لا تثبيط	لا تثبيط	لا تثبيط

الشكل 12.35

ملخص لبعض الأدوية الآزولية المثبطة لنمو الفطور.

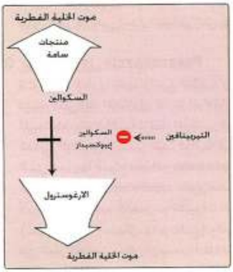
والتاكروليموس والسيروليموس. يمنع استعمال البوزاكونازول مع قلوانيات الإرغوت والبيموزيد والكوينيدين. وحتى يكون البوزاكونازول فعالا فإنه يجب أن يعطى مع وجبة كاملة أو مع مستحضرات غذائية. وتعطى الجرعة بشكل يومي في معالجة داء المبيضات الفموي البلعومي. أما في الوقاية من أخماج المبيضات والرشاشيات فيجب إعطاؤه ثلاثة مرات في اليوم. الشكل 35-12 يلخص مضادات الفطور الآزولية.

H. عائلة Echinocandins

(anidulafungin و micafungin و anidulafungin)

1. **كاسبوفانجين:** هو أول أدوية عائلة Echinocandins المضادة للفطور، وتتدخل أدوية هذه العائلة في تركيب الجدار الخلوي الفطري عن طريق تثبيط β (1,3)-D-glucan مؤدية إلى انحلال وموت الخلية. ينحصر طيف هذا الدواء بذراري الرشاشيات والمبيضات. وهو دواء غير فعال عبر الطريق الفموي ويرتبط بشكل كبير ببروتينات المصل وعمره النصفي يتراوح بين 9-11 ساعة. ويستقلب بشكل بطيء عبر الحلمه والأستلة N. يتوزع إطراح الدواء بشكل متساو على الطريقين الكلوي والبرازي. تتضمن التأثيرات الضائرة الحمى والطفح والغثيان والتهاب الوريد. يحدث التوهج ربما نتيجة لتحرر الهيستامين من الخلايا البدينة. يجب أن لا يعطى الدواء مع السايكلوسبورين. وهو يعتبر الخط العلاجي الثاني للمرضى الذين فشلت معالجتهم أو لا يستطيعون تحمل الأمفوتريسين B أو الإيتراكونازول.

2. **ميكافانغين وأنيدولافانجين:** هما الدواءان الجديدان من عائلة Echinocandins المضادة للفطور، وكما هي الحال مع الكاسبوفانجين فهما غير فعالين عن طريق الفم ويعطيان فقط بالتسريب الوريدي ولهما تأثيرات جانبية يتواسطها الهيستامين. ولكلا الدواءين فعالية متماثلة ضد المبيضات، ولكن الفعالية في معالجة الأخماج الفطرية الأخرى لم تثبت بعد. كما أنهما لا يشكلان ركيزة لإنزيمات السايتوكروم P450 وليس لهما أية تداخلات دوائية.



الشكل 13.35
آلية تأثير التيربينافين.

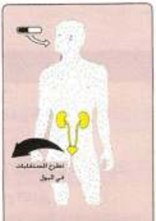
III. الأدوية المضادة للأخماج الفطرية الجلدية

تدعى الفطور التي تسبب أخماجاً جلدية سطحية بالأخماج الفطرية الجلدية Dermatophytes. وغالبا ما تدعى الفطارات الجلدية الشائعة، مثل السعفة Tinea، بـ Ringworm، ولكن هذه تسمية خاطئة لأن الفطور هي سبب الخمج وليست الديدان.

A. تيربينافين Terbinafine

هو الدواء المختار في معالجة الفطارات الجلدية ولا سيما الظفرية. وهو جيد التحمل، ويتطلب مدة معالجة أقصر، وهو أكثر فعالية من الإيتراكونازول أو الغريسيوفولفين.

1. **آلية الفعل:** يثبط التيربينافين إنزيم Squalene Epoxidase الفطري، فينقص تركيب الإرغوستيرول (الشكل 35-13) ويتراكم السكوالين إلى درجة السمية مما يؤدي إلى موت الخلية الفطرية. [ملاحظة: نحتاج إلى مستويات عالية التيربينافين لتثبيطSqualene Epoxidase البشري-أحد الإنزيمات المسؤولة عن تركيب الكولسترول.]



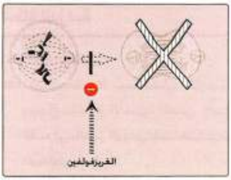
الشكل 14.35
طريقة إعطاء ومصير التيربينافين.

2. **الطيف المضاد للفطور:** هذا الدواء بشكل رئيسي قاتل للفطر، ولكن الفعالية المضادة للفطر محصورة بالفطور الجلدية والمبيضات البيض، وتتطلب علاجا طويلاً -حوالي 3 أشهر-ولكنه أقصر بكثير من فترة المعالجة بالغريسيوفولفين.

3. **الحرائك الدوائية:** الدواء فعال بالطريق الفموي، مع أن توافره الحيوي فقط 40% بسبب الاستقلاب بالمرور الأولي الكبدي. لا يتحسن الامتصاص كثيرا بوجود

الطعام. يرتبط الدواء بنسبة 99% ببروتينات البلازما، ويتوضع في الجلد والأظافر والشحم كما ويتجمع في حليب الثدي ولذلك يجب ألا يعطى للمرضعات. إن نصف العمر الحيوي الطويل المقدر بحوالي 200-400 ساعة قد يكون ناجماً عن التحرر البطيء من هذه الأنسجة. يستقلب التيربينافين بشكل كبير قبل إطراحه الكلوي (الشكل 35-14). وتنقص التصفية عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية المعتدل أو التشمع الكبدي.

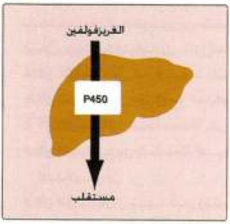
4. **التأثيرات الضائرة**: أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً هي الاضطرابات الهضمية (إسهال، عسر هضم، غثيان) وقد تترافق مع صداع وطفح جلدي. لقد سجلت حالات حدث فيها اضطراب رؤية وتذوق، بالإضافة إلى ارتفاع عابر في مستويات إنزيمات الكبد. تتراجع جميع التأثيرات الضائرة بعد إيقاف تناول الدواء. يسبب التيربينافين سمية كبدية ونقص عدلات بشكل نادر جداً. ولا يبدو أن هذا الدواء لا ينقص تصفية الأدوية الأخرى مع أنه يستقلب بشكل كبير. ينقص الريفامبين المستويات الدموية لهذا الدواء، بينما يزيدها السيميتيدين.



الشكل 15.35
تثبيط الانقسام بواسطة الغريسوفولفين.

B. غريسيوفولفين Griseofulvin

حل هذا الدواء محل التيربينافين على نحو كبير في معالجة الأخماج الفطرية للأظافر. يتطلب العلاج بهذا الدواء من 6-12 شهراً، وهو دواء مثبط للفطر ويسبب العديد من التداخلات الدوائية الخطيرة. يتراكم في الأنسجة الحاوية على كيراتين حديث التشكل حيث يخرب فيها مغازل الانقسام فيثبط انقسام الفطر. تعتمد مدة المعالجة على معدل تجدد خلايا الجلد أو الأظافر، وهناك مستحضرات بلورية فائقة النعومة تمتاز بامتصاصها الهضمي الجيد، ويزداد الامتصاص عند أخذ وجبات غنية بالدسم. يحفز هذا الدواء جملة السيتوكروم P450 (الشكل 35-16)، كما يزيد معدل استقلاب عدد من الأدوية كمضادات التخثر. وقد يفاقم البورفيريا المتقطعة. ويجب تجنب المشروبات الكحولية خلال فترة العلاج لأن الغريسيوفولفين يعزز التأثيرات السمية للكحول.



الشكل 16.35
تحفيز جملة السيتوكروم P450 الكبدية بواسطة الغريسوفولفين.

C. نيستاتين Nystatin

وهو عبارة عن مضاد حيوي بوليني ويتشابه في تركيبه وفعاليته الكيميائية وآلية تأثيره والمقاومة ضده مع الأمفوتريسين B. ونظراً لسميته الجهازية يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات. امتصاصه الهضمي مهمل، ولا يعطى أبداً عبر الطريق الخلالي، وإنما يعطى كدواء فموي لمعالجة داء المبيضات الفموي. يمكن قياس الكميات المطروحة في البراز بشكل تقريبي. التأثيرات الجانبية نادرة بسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان وإقياء نادراً.

D. ميكونازول Miconazole والأدوية الموضعية الأخرى

إن كلا من الميكونازول والكلوتريمازول والبوتوكونازول والتيركونازول Terconazole من الأدوية الفعالة موضعياً والتي تعطى نادراً جداً عبر الحقن بسبب سميتها الشديدة. وآلية تأثيرها وطيفها المضاد للفطور يشبهان الكيتوكونازول. يترافق الاستعمال الموضعي بحدوث التهاب جلد بالتماس وتهيج في الفرج ووذمة. الميكونازول هو مثبط قوي لاستقلاب الوارفارين ويسبب نزوفاً عند المعالجين بهذا الدواء المضاد للتخثر حتى عندما يستعمل الميكونازول موضعياً. ولا يوجد فرق كبير في التحسن السريري لدى استخدام أي من الآزولات أو النيستاتين في معالجة التهاب الفرج بالمبيضات البيض.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.35. شاب بعمر 25 سنة مصاب بالإيدز يشكو من حرارة 102 ف وصداع شديد في الأسبوع الماضي. وأبدى تلوين السائل الدماغي الشوكي بالحبر الهندي المستخفيات المستحدثة، فتم قبوله في المستشفى وعولج بـ:

A. أمفوتيريسين B وريدي مع فلوسايتوزين.
B. كيتوكونازول فموي.
C. حقن أمفوتيريسين B داخل السحايا.
D. فلوكونازول فموي.
E. أمفوتيريسين B وريدي مع كيتوكونازول.

الجواب الصحيح: C. يعتبر إعطاء الأمفوتيريسين B داخل السحايا الطريقة الأكثر فعالية لعلاج التهاب السحايا بالمستخفيات. وعلى الرغم من فعالية الأمفوتريسين B الوريدي إلا أن إضافة الفلوسايتورين قد لا تكون مفضلة بسبب سميته تجاه نقي العظم. كما أن إعطاء الكيتوكونازول الفموي خيار خاطئ بسبب عدم قدرته على العبور إلى السائل الدماغي الشوكي. ومع أن الفلوكونازول فعال جداً ضد المستخفيات المستحدثة وعبوره الجيد للسائل الدماغي الشوكي فإن الطريق الفموي يستخدم فقط في المعالجة المثبّطة المزمنة وليس كعلاج لالتهاب السحايا. أما مشاركة الأمفوتيريسين B والكيتوكونازول فسيئة جداً لأن الكيتوكونازول يُعطل وظيفة الغشاء الخلوي وبالتالي يمنع تأثير الأمفوتريسين B عليه.

2.35. خضع رجل عمره 30 سنة لعملية زرع قلب ووضع على معالجة مثبطة للمناعة بالسايكلوسبورين، فتطور لديه خمج بالمبيضات البيض، وعولج بالكيتوكونازول. لماذا تعد هذه المعالجة سيئة؟

A. لأن الكيتوكونازول غير فعال ضد المبيضات.
B. لأن الكيتوكونازول يتفاعل مع السايكلوسبورين فيوقف تأثيره.
C. لأن للكيتوكونازول سمية محتملة على القلب.
D. لأن الكيتوكونازول يثبط جملة السيتوكروم P450 والتي تعطل السايكلوسبورين.
E. لأن الكيتوكونازول يسبب تثدي وينقص الرغبة الجنسية عند الرجال.

الجواب الصحيح: D. الكيتوكونازول فعال ضد المبيضات ولكنه لا يتداخل مع السيكلوسبورين وليس له سمية قلبية. وبما أن الكيتوكونازول يثبط جملة السيتوكروم P450 الكبدية والتي تعطل السايكلوسبورين فلذلك سيتعرض المريض لخطر زيادة سمية السيكلوسبورين. ومع أن الكيتوكونازول يسبب تثدياً وينقص الرغبة الجنسية فلا يعتبر هذا مثار قلق حقيقي

3.35. شاب رياضي عمره 22 سنة مصاب بقدم الرياضي، عولج بدواء دون وصفة طبية بدون نجاح يذكر. وتبين خلال الفحص أن سرير الظفر لكلا الإبهامين مخموجان. أي من المعالجات التالية هو الأكثر ملاءمة لعلاج هذا المريض؟

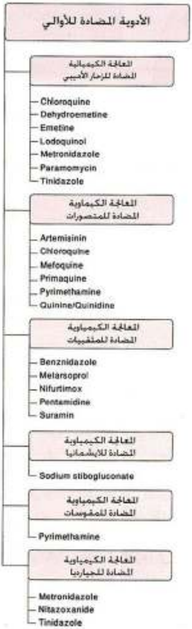
A. كاسبوفانجين Caspofungin
B. فلوكونازول Fluconazole.
C. غريسوفولفين Griseofulvin.
D. نستاتين Nystatin.
E. تيربينافين Terbinafine.

الجواب الصحيح: E. إن التيربينافين هو الدواء المختار لمعالجة الأخماج الجلدية بالفطون ولأنه قاتل للفطر فهو يحتاج لمدة معالجة قصيرة مقارنة مع الغريسيوفولفين. ولا توجد له تداخلات دوائية. يمكن أن تستجيب الأخماج الجلدية للفوكونازول ولكن يحتفظ بهذا الدواء لمعالجة الأخماج الجهازية الأخطر. ولا يعتبر النستاتين والكاسبوفانجين مفيدين في علاج الأخماج الجلدية.

36

الأدوية المضادة للأوالي

Antiprotozoal Drugs


الأدوية المضادة للأوالي
المعالجة الكيميائية المضادة للزحار الأميبي
Chloroquine
Dehydroemetine
Emetine
Lodoquinol
Metronidazole
Paramomycin
Tinidazole
المعالجة الكيماوية المضادة للمتصورات
Artemisinin
Chloroquine
Mefoquine
Primaquine
Pyrimethamine
Quinine/Quinidine
المعالجة الكيمياوية المضادة للمثقبيات
Benznidazole
Melarsoprol
Nifurtimox
Pentamidine
Suramin
المعالجة الكيمياوية المضادة للايشمانيا
Sodium stibogluconate
المعالجة الكيمياوية المضادة للمقوسات
Pyrimethamine
المعالجة الكيمياوية المضادة للجيارديا
Metronidazole
Nitazoxanide
Tinidazole

الشكل 1.36
ملخص للأدوية المضادة للأوالي

I. نظرة عامة

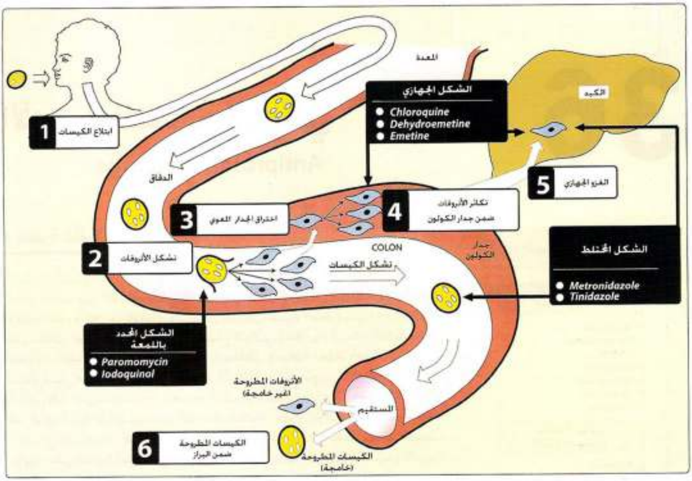
الإصابة بأخماج الأوالي شائعة بين قاطني البلدان النامية في المناطق المدارية وتحت المدارية حيث يقل الاهتمام بتطبيق الشروط الصحية ووسائل النظافة بالإضافة إلى الافتقار للقدرة اللازمة للقضاء على نواقل للمرض. لسوء الحظ وبسبب ازدياد السفر عبر مناطق العالم المختلفة لم تعد أخماج الأوالي (الملاريا، الزحار، اللايشمانيا، المثقبيات، المشعرات، الجيارديا) محصورة بمناطق جغرافية معينة. ومما زاد من سوء السيطرة على هذه الأخماج كون العمليات الاستقلابية التي تجري داخل خلاياها قريبة جداً من تلك التي تحدث داخل الجسم البشري وبعيدة أيضا عما يحصل داخل خلايا الجراثيم بدائية النوى. وبسبب ذلك فإن معالجة أخماج الأوالي أصعب من معالجة الأخماج الجرثومية، كما أنها تسبب تأثيرات جانبية سمية خطيرة عند المضيف، وخاصة على الخلايا التي تتمتع بفعالية استقلابية عالية كالخلايا العصبية والأنبوبية الكلوية والمعوية والخلايا الجذعية في نقي العظم. معظم الأدوية المضادة للأوالي ليست سليمة عند الحوامل. الشكل 36-1 يبين الأدوية المستخدمة لمعالجة الأوالي.

II. المعالجة الكيميائية للزحار الأميبي

الزحار الأميبي Amebic Dysentery هو الخمج الذي يصيب السبيل المعوي بسبب المتحول الزحاري الحال للنسج Entamoeba Histolytica. يمكن للمرض أن يكون حاداً أو مزمناً كما يمكن للمريض أن يظهر درجات مختلفة من هذا المرض تتراوح بين عدم وجود الأعراض إلى إسهال خفيف وصولاً إلى حدوث زحار صاعق. يوضع التشخيص بعزل المتحول من البراز الطازج. ولا توجه المعالجة فقط نحو المرضى العرضيين بل أيضا نحو الحملة اللاعرضيين لأن المتحول الهاجع يمكن أن يسبب خمجاً مستقبليا عند الحملة وقد يكون هذا مصدراً محتملاً لانتقال العدوى لدى إلى الآخرين.

A. دورة حياة المتحول الحال للنسج

يتواجد المتحول الحال للنسج بشكلين: الكيسات التي تستطيع العيش خارج جسم الإنسان، والأتروفات الغازية والتي لا تستطيع العيش خارج المضيف البشري. تدخل الكيسات من خلال الطعام أو الماء الملوثين بالبراز ثم تعبر إلى لمعة الأمعاء حيث تتحرر الأتروفات. الأتروفات بدورها تتضاعف وتكون أمام طريقين: إما أن تغزو مخاطية الأمعاء الغليظة لتسبب تقرحات، أو تتغذى على البكتريا المعوية. [ملاحظة: أحد إستراتيجيات معالجة الإنتان الزحاري في لمعة الأمعاء تكون بإضافة مضاد حيوي مثل التتراسكلين إلى خطة المعالجة والذي يؤدي إلى إنقاص الفلورا المعوية – المصدر الرئيسي لغذاء المتحول الأميبي.] تُحمل الأتروفات ببطء ضمن الأمعاء لتصل إلى المستقيم حيث تعود إلى الشكل الكيسي وتطرح في البراز. يمكن أن تؤدي الأعداد


المعدة
الكبد
1 ابتلاع الكيسات
الدقاق
الشكل الجهازي
Chloroquine
Dehydroemetine
Emetine
5 الغزو الجهازي
3 اختراق الجدار المعوي
4 تكاثر الأتروفات ضمن جدار الكولون
2 تشكل الأتروفات
COLON
جدار الكولون
تشكل الكيسات
الشكل المختلط
Metronidazole
Tinidazole
الشكل المحدد باللمعة
Paromomycin
Iodoquinol
الأتروفات المطروحة (غير خامجة)
المستقيم
6 الكيسات المطروحة ضمن البراز
الكيسات المطروحة (خامجة)

الشكل 2.36

يوضح دورة حياة المتحول الحال للنسج بما فيها أماكن تأثير الأدوية المضادة له.

الضخمة من الأتروفات الموجودة ضمن جدار الكولون إلى غزو جهازي كبير. يبين الشكل 36-2 دورة حياة المتحول الزحاري الحال للنسج.

B. تصنيف الأدوية المبيدة للمتحول الزحاري

تصنف الأدوية المستخدمة في علاج الإنتان الزحاري إلى أدوية تؤثر على المتحولات الموجودة في اللمعة، الأدوية الجهازية، والأدوية ذات التأثير المختلط (موضعيا في اللمعة وجهازياً). يعتمد التقسيم السابق على الموضع الذي يكون فيه الدواء فعالا (الشكل 36-2). على سبيل المثال الأدوية التي تؤثر في اللمعة تقتل الطفيلي الموجود في لمعة المعي فقط بينما تكون الأدوية الجهازية فعالة ضد المتحول الموجود في الجدار المعوي أو الكبد. وتكون الأدوية ذات التأثير المختلط فعالة ضد المتحول في اللمعة وفي الجدار والكبد، مع أن تراكيزها في اللمعة قليلة جداً بحيث لا تكفي كعلاج مفرد.

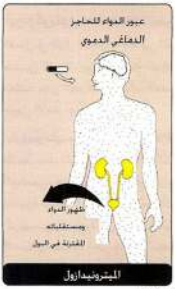
C. مبيدات المتحول ذات الفعل المختلط (ميترونيدازول وتينيدازول)

1. **ميترونيدازول:** هو مركب نيتروميدازول، وهو المختار من بين مبيدات المتحول ذات الفعل المختلط. [ملاحظة: يستخدم الميترونيدازول بشكل واسع أيضاً لمعالجة أخماج الجيارديا لامبليا وداء المشعرات المهبلية والمكورات اللاهوائية والعصيات سلبية الغرام اللاهوائية (كذراري العصوانيات Bacteroides species). كما يعتبر

الميترونيدازول الدواء المختار لعلاج التهاب الكولون الغشائي الكاذب والذي تسببه عصيات المطثيات الصعية اللاهوائية إيجابية الغرام، وكذلك في علاج الخراجات الدماغية التي تسببها هذه المكروبات.]

a. **آليــة الفعــل:** تملك بعض الأوالي الطفيلية اللاهوائيــة (ومن ضمنها المتحول) بروتينات ناقلة للإلكترون، مشــابهة للفيرودوكســين، ذات فعالية أكسدة-إرجاع منخفضة، وتشــارك هذه البروتينات في التفاعلات الاستقلابية لنزع الإلكترون. تســتطيع مجموعة النــترات في الميترونيدازول أن تمــارس دور الآخذ للإلكترون مشــكلة معقدات مرجّعة ســامة للخلية إذ ترتبط بالبروتينات والـ DNA مســببة موت الخلية.

b. **الحرائك الدوائية:** يمتص الميترونيدازول بشــكل كامل وسريع بعد إعطائه عبر الطريــق الفموي (الشــكل 36-3). [ملاحظة: عند معالجــة الزحار الأميبي فمن الغالب أن يعطى الميترونيدازول مع أدوية أخرى تؤثر في اللمعة مثل Iodoquinol و Paromomycin. تؤمن هذه المشاركة معدلات شفاء تفوق 90%.] يتوزع الميترونيدازول جيداً في نســج الجســم وســوائله، ويمكن أن نحصل على مســتويات علاجية في السائل المهبلي والسائل المنوي واللعاب وحليب الثدي وكذلك في السائل الدماغي الشوكي. يعتمد استقلاب الدواء على الأكسدة الكبدية للسلسلة الجانبية لجزيء الميترونيــدازول وذلك عبر إنزيم الأوكســيداز متعدد الوظيفــة mixed-function-oxidase، ومن ثم على إضافة حمض الغلوكورونيك. واعتماداً على ما سبق فإن المعالجة المرافقة بمحفزات لهذه الجملة الإنزيمية مثل الفينوباربيتال تزيد معدل الاستقلاب. وبشكل معاكس فإن الأدوية التي تثبط هذه الجملة مثل السيميتيدين تطيل العمر النصفي البلازمي للميترونيدازول. يتراكم الدواء عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية الشديدة، ويطرح الدواء الأصلي ومستقلباته عبر الكلية.

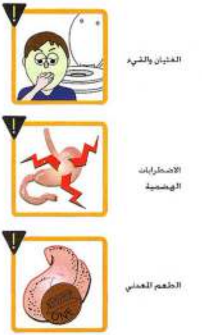


الشكل 3.36
طريقة إعطاء وإطراح الميترونيدازول.

c. **التأثــيرات الضائرة:** تتعلق أكثر التأثيرات الجانبية شــيوعاً بالســبيل الهضمي وتتضمــن الغثيان والإقياء والانزعاج الشرســوفي والتشــنجات البطنية (الشــكل 36-4). غالبــاً ما يشــعر المريض بطعم معدني في فمه. ومــن التأثيرات الجانبية الأخــرى الإصابــة الفمويــة بالمونيليا، بالإضافــة إلى حدوث مشــكلات عصبية انسمامية نادرة كالدوخة أو الدوار أو الخدر أو النمل في الجهاز العصبي المحيطي. [ملاحظة تعد المشــاكل الأخيرة من أســباب إيقاف العــلاج.] وقد يحصل تأثير مشابه للديسولفيرام Disulfiram إذا أخذ الميترونيدازول مع الكحول.

d. **المقاومة:** على الرغم من وجود بعض ذراري المشعرات المقاومة لهذا الدواء فلا تعد مشكلة المقاومة للميترونيدازول مشكلة علاجية.

2. **تينيدازول:** هو نيتروميدازول من الجيل الثاني، مشابه للميترونيدازول من حيث طيــف الفعالية والامتصاص والتأثــيرات الضائرة والتفــاؤلات الدوائية. وقد تمت الموافقة على الدواء من قبل إدارة الغذاء والدواء الأميركية في 2004 لمعالجة الزحار وخراجة الكبد الزحارية وداء الجياردیات وداء المشعرات، ولكنه كان يستعمل خارج الولايات المتحدة قبل ذلك بعقود. فعالية الدواء تشبه فعالية الميترونيدازول، إلا أن مدة العلاج أقصر، ولكنه أغلى ثمناً من الميترونيدازول.



الشكل 4.36
التأثيرات الجانبية للميترونيدازول.

D. مبيدات المتحولات الموجودة في اللمعة

بعــد إتمــام معالجة الزحار الغازي، في الأمعاء أو خارجهــا، ينبغي إعطاء دواء المؤثر في اللمعــة مثــل idoquinol و paromomycin و diloxanide furoate لعــلاج حالــة التواجد اللاعرضي للمتحول.

1. **أيودوكوينول Iodoquinol**: وهو عبارة عن halogenated 8-hydroxyquinolone وهو فعال في قتل المتحول الأميبي الحال للنسج حيث يؤثر على الأتروفات والأكياس ضمن اللمعة. من تأثيراته الجانبية: الطفح، الإسهال، اعتلال أعصاب محيطية معتمد على الجرعة كالتهاب العصب البصري في أحيان نادرة. ويجب تجنب العلاج طويل الأمد بهذا الدواء.

2. **باروموميسين Paromomycin**: مضاد حيوي أمينوغلايكوزيدي، فعال في اللمعة فقط ضد المتحولات والدودة الشريطية لأنه لا يمتص بشكل كبير عبر السبيل الهضمي. ويستخدم كعلاج بديل للمستخفيات المبوغة Cryptosporidiosis. وإضافة لتأثيره القاتل المباشر للمتحولات فهو يؤثر عليها بإنقاص الفلورا المعوية (الغذاء الرئيسي للمتحولات). ينتج تأثيره المباشر القاتل للمتحول عن إضعاف الغشاء الخلوي مسبباً تخرباً فيه. تمتص كميات قليلة من الدواء المعطى فموياً، وتطرح تلك الكميات الممتصة في البول. وتعتبر الضائقة الهضمية والإسهال من التأثيرات الضائرة الرئيسية.

E. مبيدات المتحول الجهازي

تفيد هذه الأدوية في معالجة خراجات الكبد وأخماج المتحول الغازية للجدار المعوي.

1. **كلوروكوين Chloroquine**: يستخدم هذا الدواء بالمشاركة مع الميترونيدازول والدايلوكسانيد فيوروت لعلاج الخراج الكبدي الزحاري والوقاية منه. ومع أنها تقتل الأتروفات الموجودة في الخراج الكبدي، ولكنها غير فعالة في علاج الزحار في اللمعة. هذا الدواء فعال أيضاً في علاج الملاريا.

2. **إيميتين ودي هيدروإيميتين Emetine and Dehydroemethine**: هما دواءان بديلان لعلاج الزحار الأميبي، وذلك عن طريق تثبيط تركيب البروتين من خلال منع إطالة السلسلة الببتيدية. الطريق المفضل لإعطائهما هو الحقن العضلي. يتركز الإيميتين في الكبد حيث يبقى لمدة شهر بعد إعطائه كجرعة واحدة. يستقلب ويطرح ببطء، ولذلك يمكن أن يتراكم في الأنسجة. عمره النصفي خمسة أيام. إن استعمال هذه القلويدات المستخرجة من شجيرة عرق الذهب (Ipecac) محدود بسبب تأثيراتها السمية (دي هيدرو إيميتين أقل سمية من الإيميتين)، ولذا يتطلب إعطاؤها مراقبة سريرية دقيقة للمريض، ويجب ألا تعطى لمدة تفوق 5 أيام. دي هيدرو إيميتين متوفر فقط على شكل بروتوكول دوائي جديد يقدم بواسطة مراكز CDC. من التأثيرات الجانبية نذكر حدوث ألم مكان الحقن، غثيان عابر، سمية قلبية (على سبيل المثال: لانظميات، قصور قلب احتقاني)، ضعف عصبي عضلي، دوخة، اندفاعات جلدية. يبين الشكل 36-5 ملخصاً لمعالجة الزحار الأميبي.

الأعراض السريرية	الدواء
الحاملين للكيسات غير العرضيين	الإيودوكينول أو الباروموما يسين
إسهال /زحير الشكل خارج المعوي	الميترونيدازول مع الإيودوكينول أو الباروموما يسين
خراج الكبد بالمتحول الزحاري	الكلوروكين مع الميترونيدازول أو الإيميتين

الشكل 5.36

بعض الخيارات العلاجية المستخدمة للقضاء على الخمج بالمتحول الزحاري.

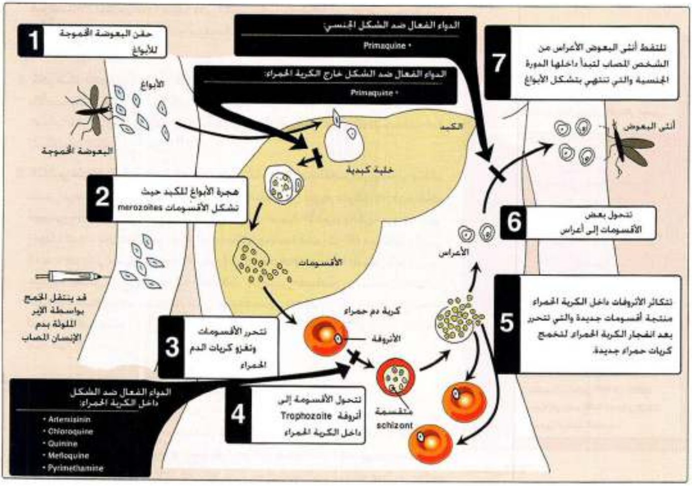
III. المعالجة الكيميائية للملاريا

الملاريا مرض خمجي حاد تسببه أربع ذراري من المتصورات Plasmodium. ينتقل هذا الطفيلي إلى الإنسان عبر عضة أنثى بعوض الـ Anopheles والتي تنشط في مناطق المستنقعات الرطبة. إن أكثر الذراري خطورة هي المتصورات المنجلية Plasmodium falciparum والتي تسبب مرضاً صاعقاً ذا سير سريع وحاد ويمتاز بحرارة مرتفعة ومستمرة وهبوط ضغط انتصابي وارتفاع عدد الكريات الحمر الشديد والشاذ والذي يترافق مع تورم واحمرار في الأطراف)، ويمكن أن يقود هذا الخمج إلى انسداد الشعيرات الدموية وبالتالي الموت إذا لم تتوفر المعالجة بدون تأخير. أما المتصورات

النشيطة Plasmodium Vivax فتسبب مرضاً معتدلاً، بينما تعتبر المتصورات الملارية Plasmodium Malariae شائعة في كثير من المناطق المدارية، على عكس المتصورات البيضوية Plasmodium Ovale التي نادراً ما تشاهد. لقد قادت المقاومة المكتسبة للبعوض ضد المبيدات الحشرية إلى جانب مقاومة الطفيلي للأدوية إلى تحديات علاجية وخاصة في علاج المتصورات المنجلية.

A. دورة حياة طفيلي الملاريا

عندما تقوم البعوضة الحاملة للخمج بلدغ الجلد فإنها تحقن أبواغ المتصورات في المجرى الدموي (الشكل 5-36)، وتهاجر هذه الأبواغ عبر الدم إلى الكبد حيث تشكل هناك بنًى شبيهة بالكيسات تحوي آلاف الأقسومات. [ملاحظة: يعتمد التشخيص على التحديد المخبري لهوية الطفيلي في كريات الدم الحمراء بوساطة لطاخات دموية محيطية.] وعند تحرر هذه الأقسومات تغزو كل واحدة منها كرية دموية حمراء وتصبح أتروفة Trophozoite وتعتمد على الخضاب كغذاء. تتكاثر الأتروفات داخل الكريات وتعطي الأقسومات من جديد. وفي النهاية تتمزق الكريات المخموجة محررة الهيم والأقسومات التي تتابع وتهاجم كريات حمراء أخرى. [ملاحظة:


1
حقن البعوضة المخموجة للأبواغ
الأبواغ
البعوضة المخموجة
2
هجرة الأبواغ للكبد حيث تشكل الأقسومات merozoites
قد ينتقل الخمج بواسطة الإبر الملوثة بدم الإنسان المصاب
الدواء الفعال ضد الشكل الجنسي:
• Primaquine
الدواء الفعال ضد الشكل خارج الكرية الحمراء:
• Primaquine
الكبد
خلية كبدية
الأقسومات
7
تلتقط أنثى البعوض الأعراس من الشخص المصاب لتبدأ داخلها الدورة الجنسية والتي تنتهي بتشكل الأبواغ
أنثى البعوض
6
تتحول بعض الأقسومات إلى أعراس
الأعراس
5
تتكاثر الأتروفات داخل الكرية الحمراء منتجة أقسومات جديدة والتي تتحرر بعد انفجار الكرية الحمراء لتخمج كريات حمراء جديدة.
كرية دم حمراء
الأتروفة
3
تتحرر الأقسومات وتغزو كريات الدم الحمراء
4
تتحول الأقسومة إلى أتروفة Trophozoite داخل الكرية الحمراء
متقسمة schizont
الدواء الفعال ضد الشكل داخل الكرية الحمراء:
• Artemisinin
• Chloroquine
• Quinine
• Mefloquine
• Pyrimethamine

الشكل 6.36
دورة حياة طفيلي الملاريا، المتصورات المنجلية، مع مواضع تأثير الأدوية المضادة للملاريا.

هناك طريق آخر، فقد تصبح الأقسومات المتحررة أعراساً Gametocytes تلتقط من قبل البعوض عندما يلدغ الإنسان المخموج. وعند هذه النقطة تبدأ دورة حياة جديدة بتحول الأعراس إلى بوائغ في جسم البعوضة.] تتعلق فعالية المعالجة الدوائية بأنواع المتصورة الخامجة ومرحلة دورة حياتها، والجدول 36-6 يلخص دورة حياة الطفيلي وأماكن التداخلات العلاجية.

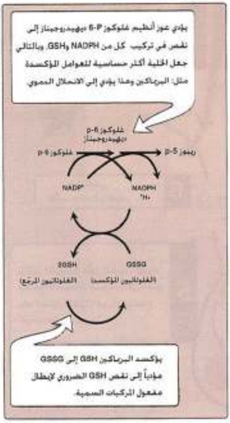
ظهور المستقلبات في البول
البريماكين

الشكل 7.36
طريقة إعطاء وإطراح البريماكوين.

B. مبيد المتقسمات النسيجية: بريماكوين Primaquine

البريماكوين هو 8–أمينوكوينولين والذي يبيد الأشكال البدئية خارج الكريات الحمر للمتصورات المنجلية والنشيطة، والأشكال الثانوية خارج الكريات الحمر للبرداء الناكسة (المتصورات النشيطة والبيضوية). [ملاحظة: البريماكين هو الدواء الوحيد الذي يؤدي إلى شفاء جذري للملاريا النشيطة والبيضوية والتي قد تبقى في الكبد بعد شفاء الطور الدموي للمرض.] كما يخرب الدواء الأشكال الجنسية (الأعراس Gametocytes) للأنواع الأربعة من المتصورات في البلازما، ويساهم أيضاً في منع نضج هذه الطفيليات في البعوض، وبذلك يكسر حلقة انتقال هذا الطفيلي. [ملاحظة: البريماكوين ليس فعالاً لمعالجة الطور داخل الكرية الحمراء للملاريا ولهذا السبب فغالباً ما يستخدم بالمشاركة مع مبيدات المتقسمات الدموية مثل الكلوروكوين، الكوينين، الميفلوكوين أو البيريميثامين].

1. **آلية الفعل** غير مفهومة بشكل كامل، ولكن يعتقد بأن مستقلبات هذا الدواء تعمل كمؤكسدات تمارس دوراً مبيداً على المتقسمات بالإضافة إلى كونها مسؤولة عن التأثيرين السميين لهذا الدواء وهما: الانحلال الدموي وتشكيل خضاب الدم المبدل Methemoglobinemia.
2. **الحرائك الدوائية**: يمتص هذا الدواء بشكل جيد بالطريق الفموي، ولا يتركز بالأنسجة. ويؤكسد بسرعة إلى عدة مركبات على رأسها الشكل منزوع الأمين من الدواء. حتى الآن، لم يعرف المركب المسؤول عن الفعالية المبيدة للمتقسمات. أما المستقلبات فتظهر في البول (الشكل 7.36).
3. **التأثيرات الضائرة**: قليلة الحدوث باستثناء فقر الدم المحرض بالدواء وذلك عند المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من إنزيم غلوكوز–6–فوسفات ديهيدروجيناز (الشكل 8.36). تضم التأثيرات السمية الأخرى والتي تصادف عند إعطاء الدواء بجرعات كبيرة: انزعاجاً بطنياً وخاصة عند إشراكه مع الكلوروكوين (مما قد يؤثر على مطاوعة المريض)، و Methemoglobinemia بشكل قليل. يندر حدوث نقص وندرة المحببات باستثناء المرضى المصابين بالذأب أو التهاب المفاصل، حيث يفاقم هذان المرضان حدوث هذين التأثيرين غير المرغوبين. يمنع استعمال البريماكين أثناء الحمل. يمكن لكل سلالات المتصورات أن تشكل مقاومة ضد هذا الدواء.

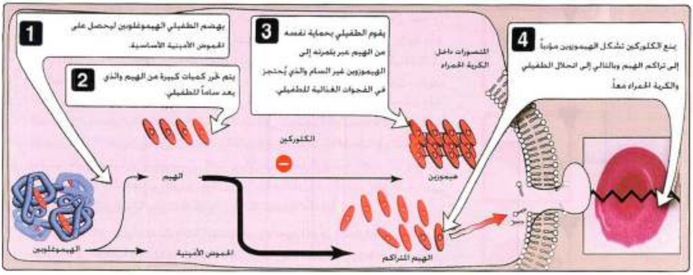

يؤدي عوز أنظيم غلوكوز P-6 ديهيدروجيناز إلى نقص في تركيب كل من NADPH وGSH، وبالتالي جعل الخلية أكثر حساسية للعوامل المؤكسدة مثل: البريماكين وهذا يؤدي إلى الانحلال الدموي.

يؤكسد البريماكين GSH إلى GSSG مؤدياً إلى نقص GSH الضروري لإبطال مفعول المركبات السمية.

الشكل 8.36
خطوات حدوث فقر الدم الانحلالي المحرض بالبريماكوين.

C. مبيدات المتقسمات الدموية: لكلوروكوين Chloroquine

الكلوروكوين هو مركب صنعي من 4–أمينوكوينولين والذي عُدَّ حجر الأساس في معالجة البرداء، وهو الدواء المختار لمعالجة المتصورات المنجلية داخل الكريات الحمراء باستثناء بعض الذراري المقاومة. وهو أقل فعالية ضد المتصورات النشيطة، وعالي النوعية باستهدافه الأشكال اللاجنسية للمتصورات. كما أنه فعال في علاج الإنتان بالمتحول الزحاري خارج المعوي. [ملاحظة: إن التأثير المضاد للالتهاب للكلوروكوين يفسر استخدامه أحياناً لمعالجة التهاب المفاصل الرثياني والذأب


1
يهضم الطفيلي الهيموغلوبين ليحصل على الحموض الأمينية الأساسية.
2
يتم تحرر كميات كبيرة من الهيم والذي يعد ساماً للطفيلي.
3
يقوم الطفيلي بحماية نفسه من الهيم عبر بلمرته إلى الهيموزوين غير السام والذي يُحتجز في الفجوات الغذائية للطفيلي.
المتصورات داخل الكرية الحمراء
4
يمنع الكلوركين تشكل الهيموزوين مؤدياً إلى تراكم الهيم وبالتالي إلى انحلال الطفيلي والكرية الحمراء معاً
الكلوركين
الهيم
هيموزين
الهيموغلوبين
الحموض الأمينية
الهيم المتراكم

الشكل 9.36
فعل الكلوركوين على تشكل الهيموزوين من قبل أنواع المتصورات.

الحمامي القرصي.]

1. **آلية الفعل**: مع أن الشرح الدقيق للآلية التي يقتل بها الكلوركين المتصورات لا تزال غير كاملة، إلا أن الآليات التالية أساسية في التأثير المبيد للدواء (الشكل 36-9). فبعد عبور الكلوروكوين لغشاء الكرية الحمراء والمتصورة، يتجمع هذا الأساس الضعيف (الكلوروكوين) في جويفات المتصورة الغذائية ذات الوسط الحامضي Acidic Food Vacuole وذلك بواسطة المصيدة الأيونية Ion Trapping بشكل أساسي، حيث يقوم الطفيلي في الجويفات الغذائية بهضم هيموغلوبين خلايا المضيف للحصول على الحموض الأمينية الأساسية. ولكن عملية الهضم هذه تحرر كميات كبيرة من الهيم المنحل Ferriprotoporphrin IX وهو سام للطفيلي، والطفيلي يحمي نفسه من هذا السم ببلمرة الهيم إلى هيموزوين Hemozoin (صباغ) والذي يُحتجز داخل الجويفات الغذائية. ثم يرتبط الكلوركين بشكل نوعي بالهيم مانعاً بذلك بلمرته مع الهيموزين، فينتج عن ذلك تراكم الهيم وارتفاع pH فيؤديان إلى تخريب مؤكسد للأغشية الخلوية وبالتالي إلى انحلال المتصورة وكرية الدم الحمراء. وأخيراً، تعتبر القدرة على الارتباط بالهيم ومنع بلمرته الخطوة الحاسمة في القضاء على المتصورات وقد تمثل آلية الفعل المشتركة التي تمارسها المركبات الدوائية المختلفة كالكلوركوين، الكينيدين والمفلوكوين.

2. **الحرائك الدوائية**: يمتص الكلوركين بسرعة وبشكل كامل عبر الطريق الفموي. يكفي لشفاء المرض أن يعالج لمدة 4 أيام. يتركز الدواء في الكريات الحمر والكبد والطحال والكلية والرئة والأنسجة الحاوية على الميلانين، بالإضافة لكريات الدم البيضاء، وبهذا يملك الدواء حجم توزع كبيراً جداً. كما ويبقى الكلوروكوين في الكريات الحمراء (انظر آلية الفعل). يستطيع هذا الدواء اختراق المشيمة وعبور الحاجز الدماغي الدموي. وتقوم الإنزيمات المؤكسدة الكبدية مختلطة الوظيفة بنزع ألكيل الكلوروكوين، ولكن بعض المنتجات الاستقلابية تحتفظ بفعاليتها المضادة للملاريا. يطرح الدواء ومستقلباته غالباً في البول بشكل رئيسي (الشكل 36.11)، ويزداد معدل الإطراح عند تحميض البول.

يعبر الدواء الحاجز الدماغي ـ الدموي
ظهور الدواء ومستقلباته في البول
الكلوركين

الشكل 10.36
طريقة إعطاء وإطراح الكلوروكوين.

3. **التأثيرات الضائرة:** هي قليلة جداً عند استعمال جرعات منخفضة من الدواء، ولكن يمكن أن يحدث العديد من التأثيرات السمية عند إعطاء جرعات عالية منه مثل: الانزعاج الهضمي والحكة والصداع واضطرابات الرؤية (الشكل 36.12). [ملاحظة: يجب إجراء فحص عيني روتيني.] كما قد يلاحظ زوال لون سرير الظفر والأغشية المخاطية عند الاستخدام المزمن. يجب إعطاء الدواء بحذر عند المصابين باضطراب وظائف الكبد أو المشاكل الهضمية الشديدة أو الأمراض العصبية أو الدموية. يمكن أن يسبب الكلوركين تغيرات تخطيطية في القلب لأنه يملك تأثيراً مشابهاً للكينيدين. كما يمكن أن يفاقم التهاب الجلد الناجم عن المعالجة بأملاح الذهب أو الفينيل بوتازون. [ملاحظة: يجب تجنب إعطائه لمرضى الصداف أو البورفيريا بسبب إمكانية إحداثه لهجمة حادة.]

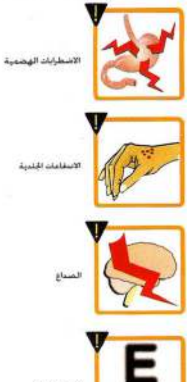
4. **المقاومة:** لقد أصبحت مقاومة المتصورات للأدوية المتوفرة حالياً مشكلة طبية خطيرة في أفريقيا وآسيا ومعظم المناطق في أمريكا الوسطى والجنوبية. ويظهر هذا جليا بالتغيرات المورثية المتعددة التي حدثت عند بعض ذراري المتصورات المنجلية والتي أدت إلى إحداث مقاومة شديدة للأدوية. [ملاحظة: عند وجود متصورات مقاومة للكلوروكوين يجب أن يتألف العلاج من مشاركة فموية بين الكوينين والبيريميثامين بالإضافة لسلفوناميد مثل سلفادوكسين Sulfonadoxin.]

D. مبيد المتقسمات الدموية: الميفلوكوين Mefloquine

يبشر الميفلوكوين بكونه دواء واعدا وفعالا بمفرده في تثبيط والشفاء من سلالات المتصورات المنجلية المقاومة للعديد من الأدوية. ومع أن آلية تأثيره لا تزال موضع بحث، إلا أنه يخرب غشاء المتصورة، تماما كما يفعل الكوينين. وقد تم تحديد سلالات مقاومة له. يمتص الدواء بشكلٍ جيد عبر الطريق الفموي ويتركز في الكبد والرئة، وله عمر نصفي طويل (17 يوما) بسبب تركزه في أنسجة مختلفة ودورانه المستمر عبر الجملتين المعوية الكبدية والمعوية المعدية. يخضع الدواء للاستقلاب بشكل كبير ويطرح في البراز بشكل رئيسي. تتراوح تأثيراته الضائرة عند تناول جرعات عالية بين الغثيان والإقياء والدُوام إلى عدم التوجه والهلاوس والاكتئاب. قد تحدث شذوذات في مخطط كهربية القلب وتوقف قلب عند إعطائه مع الكوينين أو الكوينيدين في آن واحد.

E. مبيد المتقسمات الدموية: الكوينين والكوينيدين Quinine and Quinidine

يتداخل الكوينين ومركبه المتجازئ Stereoisomer، الكوينيدين، في بلمرة جزيء الهيم مؤديا إلى موت طفيلي المتصورة داخل الكرية الحمراء. يحتفظ بهذين الدوائين في حالات حدوث أخماج شديدة وكذلك للقضاء على ذراري المتصورات المقاومة للأدوية الأخرى مثل الكلوروكوين. يعطى الكينين فمويا ويتوزع بشكل جيد في الجسم ويستطيع اختراق المشيمة والوصول إلى الجنين، وتنقص قلونة البول إطراحه. إن التأثير الضائر الرئيسي للكوينين هو التسمم بالكينا Cinchonism وهو متلازمة تسبب: الغثيان والقيء والطنين الدوار. تكون هذه التأثيرات عكوسة، ولا تعد سبباً لإيقاف الدواء، ولكن يجب إيقاف تناول الكينين إذا كانت نتيجة اختبار كومبس إيجابية لأنه عندها يكون قد حدث فقر دم انحلالي. ومن بين التداخلات الدوائية مع الكينين نذكر: زيادة فعالية الأدوية الحاصرة للوصل العصبي العضلي وارتفاع مستويات الديجوكسين عند إعطائه بشكل متزامن مع الكينين. يتراجع امتصاص الكوينين عند وصفه مع مضادات الحموضة المحتوية على الألومنيوم. والكوينين دواء سام للجنين.



الشكل 11.36
بعض التأثيرات الجانبية الشائعة التي يسببها الكلوروكوين.

F. مبيد المتقسمات الدموية: أرتيميزينين Artemisinin

يشتق هذا الدواء من نبات Qinghaosu والذي يستعمل في الطب الصيني لعلاج الحمى والملاريا منذ أكثر من ألفي عام. ويتوفر هو أو أحد مشتقاته لعلاج الحالات الشديدة أو المعنـدة على الأدوية المتعددة والتي تسـببها المتصـورات المنجلية. تمارس تأثيرها المضـاد للملاريا عبر إنتاج الجذور الحرة ضمن الجويفات الاغتذائية للمتصورة بعد تحطيـم حديـد الهيم في الجسـور الإندوبيروكسـيدية وذلك ضمـن الكرية الحمراء المخموجـة. يعتقـد أيضاً بأنهـا ترتبـط بشـكل تشـاركي Covalently انتقائي ببعض بروتينـات المتصـورة مؤدية إلى تخريبها. تتوافر منه مسـتحضرات تعطى عن طريق الفـم، المسـتقيم أو الحقن الوريـدي، ولكن قصر عمره النصفي يعوق اسـتخدامه في المعالجـة الوقائيـة. يسـتقلب في الكبد ويطرح بشـكل رئيسـي عن طريـق الصفراء. تتضمن التأثيرات الجانبية: الغثيان والقيء والإسـهال ومع هذا فالدواء آمن بشـكل واضح. يمكن أن تحدث سمية عصبية أو تطاول بالفترة QT عند أخذ جرعات عالية جداً من الدواء.

G. مبيد المتقسمات والبويغات الدموية: بيريميثامين Pyrimethamine

يسـتخدم مضـاد الفـولات، البيريميثامين، كمضـاد للمتقسـمات الدموية على نحو متواتر وذلك لإحداث شفاء كامل. كما أن له تأثيراً مضاداً للبويغات في معي البعوض عندما يبتلعه مع دم الإنسـان الثوي. هـذا الدواء يثبط الإنزيم المرجع لثنائي هيدرو الفـولات في المتصورة وذلـك بتراكيز دوائية أخفض من تلك المثبطة للإنزيم نفسـه الموجود في الثديات، وإن هذا التثبيط يحرم المتصورة من رباعي هيدرو الفولات، وهو العامـل التميم اللازم للتركيب الحيـوي للبورينات والبيريميدينات ولحدوث تحولات بنيويـة لحموض أمينية معينة. يعد هذا الدواء فعالاً لوحده ضد المتصورات المنجلية، ويسـتخدم أيضاً بالاشـتراك مع السـلفوناميد ضد المتصورات البردائية والمقوسات القندية. عند حدوث فقر دم عرطل مع البيريميثامين فيجب معاكسته بـ Leucovorin. يبين الشكل 36-12 بعض الأساليب العلاجية المستخدمة في الملاريا.

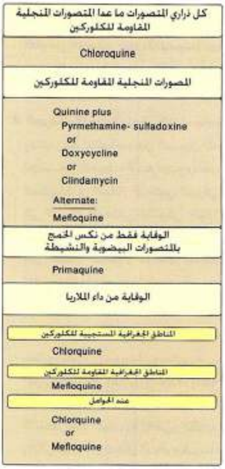
IV. المعالجة الكيميائية لداء المثقبيات Tryponosomiasis

يشـير تعبـير داء المثقبيات إلى اثنين مـن الأمراض المزمنة والمميتـة الناجمة عن عدة أنـواع من طفيليات المثقبيات Tryponosoma، وهما: مرض النوم الإفريقي ومرض النوم الأمريكي (الشـكل 36-13). إن العضويات المسـببة لداء النـوم الإفريقي هي: المثقبيات البروسية الكامبية T. bruciei gambiense والمثقبيات البروسية الرودسية T. b. rhodiense، حيـث تعيـش وتنمو بدايـة في الدم ثم تهاجم الجملـة العصبية المركزية مسـببة التهاباً في الدمـاغ والنخـاع الشـوكي مما يـؤدي إلى النيمومة Lethargy وهـي العرض الوصفي للمـرض، وفي النهايـة يحدث النوم المسـتمر. أما داء شـاغاس (داء النـوم الأمريكي) والذي يحدث في أمريكا الجنوبية، فيكون نتيجة الإصابة بالمثقبيات الكروزية T.cruzi.

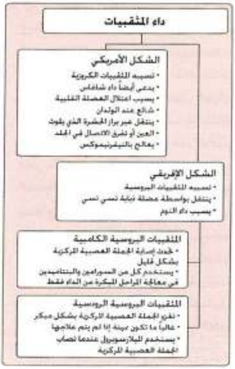
A. الميلارسوبرول Melarsoprol

وهو زرنيخ ثلاثي التكافؤ، مشـتق من أوكسـيد الميراساليل Mersalyl Oxide، وينحصر استعماله في معالجة أخماج المثقبيات – وخاصة في المرحلة المتأخرة مع إصابة الجملة العصبية المركزية – وهو قاتل لهذه الطفيليات.

1. **آليـة الفعـل:** يتفاعـل الـدواء مع زمرة السـلفهيدريل للمـواد المختلفـة بما فيها


كل ذراري المتصورات ما عدا المتصورات المنجلية المقاومة للكلوركين
Chloroquine
المصورات المنجلية المقاومة للكلوركين
Quinine plus
Pyrmethamine- sulfadoxine
or
Doxycycline
or
Clindamycin
Alternate:
Mefloquine
الوقاية فقط من نكس الخمج بالمتصورات البيضوية والنشيطة
Primaquine
الوقاية من داء الملاريا
المناطق الجغرافية المستجيبة للكلوركين
Chlorquine
المناطق الجغرافية المقاومة للكلوركين
Mefloquine
عند الحوامل
Chlorquine
or
Mefloquine

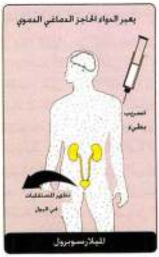
الشكل 12.36
بعض الخيارات العلاجية الشائعة المستعملة في معالجة داء الملاريا والوقاية منه.


داء المثقبيات
الشكل الأمريكي
• تسببه المثقبيات الكروزية
• يدعى أيضاً داء شاغاس
• يسبب اعتلال العضلة القلبية
• شائع عند الولدان
• ينتقل عبر براز الحشرة الذي يلوث
• العين أو تخرق الاتصال في الجلد
• يعالج بالنيفورتيموكس
الشكل الإفريقي
• تسببه المثقبيات البروسية
• ينتقل بواسطة حشرة ذبابة تسي تسي
• يسبب داء النوم
المثقبيات البروسية الكامبية
• تحدث إصابة الجملة العصبية المركزية بشكل قليل
• يستخدم كل من السورامين والبنتاميدين في معالجة المراحل الباكرة من الداء فقط
المثقبيات البروسية الرودسية
• تغزو الجملة العصبية المركزية بشكل مبكر
• غالباً ما تكون مميتة إذا لم يتم علاجها
• يستخدم الميلارسوبرول عندما تصاب الجملة العصبية المركزية

الشكل 13.36
ملخص عن داء المثقبيات.

الإنزيمات في كل من العضو الممرض والمضيف. قد تكون إنزيمات الطفيلي حساسة أكثر من إنزيمات الثوي (المضيف). وهناك دليل على أن خلايا الثديات يمكن أن تكون أقل نفوذية للدواء وبالتالي تستطيع أن تتجنب تأثيراته السمية. وقد تنجم مقاومة المثقبيات للدواء عن نقص نفوذيته لها.

2. **الحرائك الدوائية:** يعطى الدواء عادة بشكل وريدي وبطيء بوساطة إبرة رفيعة، وذلك رغم امتصاصه من السبيل المعدي المعوي. يجب الانتباه إلى عدم تسريبه للأنسجة المحيطة لأنه مهيج ومخرش جداً. تظهر التراكيز المناسبة القاتلة للمثقبيات في السائل الدماغي الشوكي، وذلك بخلاف البنتاميدين الذي لا يدخل إلى السائل الدماغي الشوكي. ولهذا فإن الميلارسوبرول هو الدواء المختار لعلاج المثقبيات البروسية الرودسية التي تغزو الجملة العصبية المركزية بسرعة، إضافة إلى التهاب الدماغ والسحايا الناجم عن المثقبيات البروسية الغامبية. يؤكسد المضيفُ الدواءَ بسهولة إلى مركب زرنيخي خماسي التكافؤ غير سام نسبياً. إن العمر النصفي للدواء قصير جداً ويطرح في البول بسرعة (الشكل 36-14).

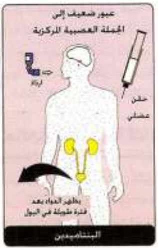


الشكل 14.36
طريقة إعطاء وإطراح الميلارسوبرول.

3. **التأثيرات الضائرة:** إن السمية العصبية المركزية هي التأثير الجانبي الأكثر خطراً للميلارسوبرول. ويمكن أن يظهر الاعتلال الدماغي بعد جرعة الدواء الأولى مباشرة، وهو يزول عادة، ولكنه قد يكون قاتلاً أحياناً. قد تحدث تفاعلات فرط التحسس أيضاً، ويمكن تحدث الحمى بعد حقن الدواء. من الممكن تخفيف الاضطرابات الهضمية كالقيء الشديد والألم البطني بامتناع المريض عن الطعام والشراب خلال إدخال الدواء وبعد ساعات عديدة من إعطائه. يمنع إعطاء الدواء عند المرضى المصابين بالإنفلونزا. لوحظ حدوث فقر دم انحلالي عند المرضى المصابين بعوز غلوكوز G6PD.

B. ايزيثيونات البنتاميدين Pentamidine isthionate

إن البنتاميدين هو دواء فعال ضد ضروب أخماج الأوالي، بما فيها المثقبيات، كالمثقبيات البروسية الكامبية حيث يستخدم لمعالجة المرحلة الدموية والوقاية منها. لهذا النوع من المثقبيات. ومع ذلك، فبعض المثقبيات مثل الكروزية، مقاومة له. البنتاميدين أيضاً فعال في علاج الفطار البرعمي الجهازي والأخماج الناتجة عن المتكيس الرئوي الجيروفيسي (كان يعرف سابقاً بالمتكيس الكاريني، وإن التسمية الحالية تشير إلى الحيوانات التي يصيبها هذا الطفيلي). [ملاحظة: مع أن المتكيس الكاريني هو فطر بالأساس، لكنه غير حساس للعلاج بمضادات الفطور. ويفضل في معالجة هذا الخمج مشاركة التريميتوبريم مع السلفاميتوكسازول. والبنتاميدين هو الدواء المختار لعلاج ذات الرئة بالمتكيس الكاريني عند فشل الاستجابة للعلاج بالتريميثوبريم والسلفاميتوكسازول، وهو لا يزال يستعمل أيضاً لعلاج ذات الرئة تلك عند المرضى الذين يتحسسون من السلفانوميدات. ولقد حصل هذا الدواء على مكانة مرموقة لعلاج ذات الرئة بالمتكيس الكاريني بسبب ازدياد نسبة حدوثها عند الأشخاص المثبطين مناعياً مثل المرضى المصابين بالإيدز.] ويعد البنتاميدين دواءً بديلاً للستيبوغلوكونات في معالجة أخماج اللايشمانيا.


عبور ضعيف إلى الجملة العصبية المركزية
إرذاذ
حقن عضلي
يظهر الدواء بعد فترة طويلة في البول
البنتاميدين

الشكل 16.36
طريقة إعطاء وإطراح البنتاميدين.

1. **آلية الفعل:** تركز المثقبيات البروسية هذا الدواء بواسطة جملة التقاط، معتمدة على الطاقة وشديدة الألفة للدواء. [ملاحظة: تترافق المقاومة مع عدم قدرة

المثقبيــة علــى تركيــز الــدواء.] ومــع أن آلية الفعل غــير معروفة، فهنــاك إثبات يــدل علــى ارتباط الــدواء بـ DNA الطفيلــي وتداخله في عمليه تركيــب DNA و RNA والفوسفوليبيد والبروتينات.

2. **الحرائك الدوائية:** تعطى المحاليل الطازجة عضلياً أو عن طريق الإرذاذ (الشكل 15-36). [ملاحظة: نتجنب الطريق الوريدي بسبب حدوث تأثيرات جانبية شديدة كالهبوط الحاد في ضغط الدم وتسرع القلب.] يتركز الدواء ويخزن في الكبد والكلية لفترة طويلة من الزمن. ولا يكون فعالاً في مرحلة التهاب السحايا والدماغ من داء المثقبيــات بسبب عدم قدرته على الدخول للســائل الدماغي الشــوكي. كما أنه لا يستقلب، ويطرح ببطء شديد عبر البول. نصف عمره الحيوي حوالي 5 أيام.

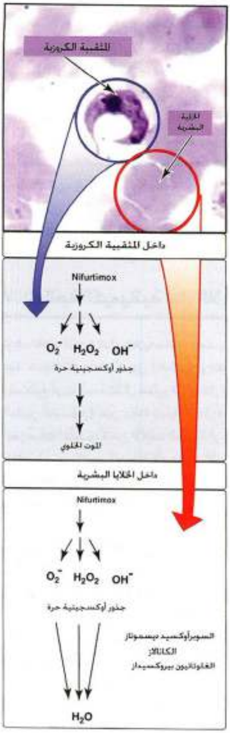
3. **الحرائــك الضائــرة:** قد يحــدث تدهور خطــير في الوظيفة الكلويــة، ولكنه يزول عند إيقاف الــدواء. وتتضمن التفاعلات الضائرة الأخرى هبوط الضغط والدُوام (الدوخة) والطفح والسمية للخلايا بيتا في المعثكلة.

C. نايفيرتيموكس Nifurtimox

يســتخدم فقط في عــلاج الأخماج الناجمة عن المثقبيات الكروزية (داء شــاغاس)، وقــد أظهــرت معالجة الطــور المزمن لهذه الأخمــاج نتائجاً متباينــة. [ملاحظة: إن نايفيرتيموكس هو دواء مثبط وليس شــاف.] وبســبب كونه مركباً آزوتياً عطرياً فإنه يخضــع لعمليــة إرجــاع ويولد في النهاية جذوراً أوكســجينية داخــل خلوية مثل جذور فوق الأوكســيد وبيروكسيد الهيدروجين (الشــكل 16-36). هذه الجذور الفعالة سامة لطفيلي المثقبيات الكروزية بســبب افتقاره لإنزيم الكاتالاز Catalase. [ملاحظة: إن خلايــا الثديات محمية جزئياً من هذه الجذور بســبب وجــود إنزيمات مثل الكاتالاز وغلوتاثيــون بيروكســيداز وفوق أوكســيد ديســموتاز.] يعطى الــدواء فموياً، ويمتص بســرعة ويســتقلب إلى منتجــات غير معروفة يتــم إطراحها في البول. يشــيع حدوث التأثــيرات الضائرة بين المســنين وخاصــة عند إعطاء الدواء لفترات طويلة. تشــمل التأثيرات الســمية الرئيســية تفاعلات فرط التحســس المباشــرة كالتأق، وتفاعلات فرط الحساســية المتأخرة كالتهاب الجلد واليرقان، قد تكون الاضطرابات الهضمية شــديدة بحيث تسبب نقصاً في الوزن. ويشيع نسبياً اعتلال الأعصاب المحيطية، وقد تحــدث اضطرابات في الجملة العصبية المركزية CNS. وبالإضافة لما ســبق، فقد يتم تثبيط التفاعلات المناعية المتواسطة بالخلايا.

D. سورامين Suramin

يســتخدم الســورامين بشــكل أساســي في المعالجة الباكرة وفي الوقايــة خصوصاً من داء المثقبيــات الإفريقــي. الدواء فعال جداً ويثبط عــدة إنزيمات من بينها تلك التي تتدخل في اســتقلاب الطاقة (مثل الغليســرول فوســفات ديهيدروجينــاز)، ويبدو أن هذه الآلية هي الأكثر ارتباطاً بالفعالية المبيدة للمثقبيات. يجب حقن الدواء وريدياً. يرتبــط الســورامين ببروتينات المصــورة ويبقى في المصورة زمنــا طويلاً. ويتراكم في الكبد وخلايا الأنبوب القريب في الكلية. وبســبب شــدة التأثيرات الجانبية، فتتوجب العنايــة الفائقــة بالمريض وخاصة إذا كان واهناً. تشــمل التأثــيرات الضائرة، رغم عــدم شــيوعها، الغثيان والقيء (اللذيــن يزيدان المريض ضعفــاً) والصدمة وغياب الوعي والشرى الحاد والمشاكل العصبية بما فيها المذل (شواش الحس) paresthesia



الشكل 16.36
توليد الجذور الأوكسجينية الحرة بواسطة الـ nifurtimox.

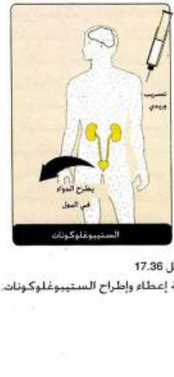
والخـوف مـن الضيـاء ووذمـة الأجفان وفـرط الحس في اليديـن والقدمـين. البيلة البروتينيـة شـائعة نوعاً ما، أما إذا حدثت بيلة الأسـطوانات (وجود أسـطوانات في البول) والبيلة الدموية، فيجب إيقاف المعالجة.

E. بنزنيدازول Benznidazole

هو مشـتق نيتروإيميدازول يثبط تركيب البروتـين والحمض الريبي النووي في خلايا المثقبيـات الكروزيـة. وهـو خيـار بديل لمعالجـة الطورين الحـاد والمتوسـط من داء شـاغاس، ولكـن المعالجة بالبنزنيـدازول لا تتفوق من حيث الفعالية أو السـمية على النايفيرتيموكـس. إلا أن البنزنيـدازول مسـتطب للوقاية من الأخمـاج الناجمة عن المثقبيات الكروزية عند المريض المتلقي الذي تنقل إليه خلايا جذعية مولدة للدم إذ أن المعالجة عند المعطي لهذه الخلايا ليست فعالة دائماً.

V. المعالجة الكيميائية لداء اللايشمانيا

توجد ثلاث أنماط لداء اللايشمانيا: الجلدية، المخاطية الجلدية، والحشوية. [ملاحظة: عند حدوث النمط الحشـوي (الطحال والكبد) فإن الطفيلي يتواجد في المجرى الدموي ويستطيع أن يسبب مشاكل خطيرة.] تنتقل اللايشمانيا من الحيوانات إلى البشر (وبين البشـر أنفسـهم) عبر عضة ذبابة الرمل Sandfly. يثبت التشـخيص برؤية الطفيلي في الخزعـات المأخـوذة من الآفات الجلدية أو الحشـوية. تعد معالجة أخماج اللايشـمانيا والمثقبيات من الأمور الصعبة لأن فائدة الأدوية المسـتخدمة تنحصر بتأثيراتها السـمية ومعدلات فشـل المعالجة بها. وأحد الأدوية المستخدمة في المعالجة التقليدية هي مركبات الأنتيموان خماسية التكافؤ مثل: ستيبوغلوكونات الصوديوم، كما ويعطى الأمفوتيريسين B والبنتاميديـن كمعالجة بديلة. وقد وجـد أيضاً أن دواء الألوبيرنيول قد يكون فعالاً في المعالجة حيث يستقلب إلى مركب سام بوساطة الشكل اللاسوطي للطفيلي.



الشكل 17.36
طريقة إعطاء وإطراح الستيبوغلوكونات.

A. دورة حياة المتعضية المسببة للايشمانيا:

تنقل ذبابة الرمل المخموجة الشكل البدئي السوطي لطفيلي اللايشمانيا، حيث تبتلعه البالعات بسـرعة ويتحول فيها مباشـرة إلى الشـكل اللاسـوطي الذي يتكاثر ويقتل الخلية، ثم تبتلع من قبل بالعات أخرى، وهكذا تستمر دورة حياة الطفيلي.

B. ستيبوغلوكونات الصوديوم Sodium Stibogluconate

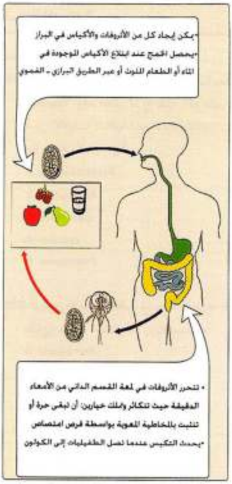
هذا الدواء غير فعال في الزجاج، لذلك يعتقد أن إرجاعه إلى مركب أنتيموانى ثلاثي التكافـؤ أمـر ضروري حتى يصبح فعـالاً. لم تتضح حتى الآن آليـة فعله بدقة، ولكن وجدت أدلة على أنه يثبط تحلل السكر في الطفيلي عند تفاعل الفوسفوفركتوزكيناز. يجـب إعطاؤه حقناً بسـبب عـدم القدرة على امتصاصـه فموياً. يتـوزع هذا الدواء في الحيز خارج الوعائي. اسـتقلابه ضئيل ويطرح في البول (الشـكل 36-17). تشـمل التأثيرات الجانبية: الألم مكان الحقن والاضطرابات الهضمية واللانظميات القلبية. يجب مراقبة الوظيفتين الكلوية والكبدية بشكل دوري.

VI. المعالجة الكيميائية لداء المقوسات

هذا الداء هو من أشيع الأخماج التي تصيب الإنسـان، وينجم عن المقوسـات القندية Toxoplasma Gondii الـتي تنتقـل إلى الإنسـان عن طريق تناول اللحـم المخموج نيئاً أو مطبوخاً بشـكل غـير كاف، ويمكن أن ينتقل الطفيلي من الحامـل إلى جنينها. القطط هـي الحيوانات الوحيـدة التي تطلق الكيسـات البيضية Oocysts والـتي يمكنها إخماج الحيوانـات الأخرى إضافة إلى الإنسـان. المعالجـة المختارة هـي البيريمثامين، المضاد لحمض الفوليك. كما أن المشاركة بين السلفاديازين والبيريميثامين فعالة أيضاً. يعطى Leucovorin غالباً للوقاية من عوز حمض الفوليك. بينما تكون المضادات الأخرى للتركيب الحيوي لحمض الفوليك مثل التريميثوبريم والسلفاميثوكسازول عديمة الفعالية في علاج داء المقوسـات. [ملاحظة: يجب إيقاف تناول البيريميثامين عند أول ظهور للطفح، لأن فرط الحساسية لهذا الدواء قد تكون شديدة.]

VII. المعالجة الكيميائية لداء الجيارديا

الجيارديـا هـي الطفيلـي الأكثر تشـخيصاً في الولايـات المتحدة، وتمـر دورة حياة هذا الطفيلي بمرحلتين فقط هما: الأتروفة ثنائية النواة ذات أربعة أهداب، والكيسة رباعية النـواة والمقاومة للدواء (الشـكل 36-18). يدخل الطفيلي عادة عن طريق مياه الشـرب الملوثة. تتواجد الأتروفات في المعي الدقيق وتنقسـم بوسـاطة الانشـطار الثنائي، تخرج الكيسـات المتشـكلة أحياناً مع الـبراز. وعلى الرغم من أن بعـض الإصابات لاعرضية، فإنه قد يحدث إسـهال شـديد والذي قد يكون خطيراً جداً في المرضى المثبطين مناعياً. العلاج المختار هو الميترونيدازول لمدة خمسـة أيام. أحد الادوية البديلة هو التينيدازول وهـو فعال مثل الميترونيدازول ضد الجيارديا ولكن شـوط العلاج أقصر (يعطى بمقدار غرامين دفعة واحدة). نتروزوكسانيد هو مشتق من نتروثيازول ويشبه بنيوياً الأسبرين، وقد تمت الموافقة على استعماله لمعالجة داء الجيارديا. نتروزوكسانيد فعال بشكل مماثل للمترونيدازول، ولكن شوطه العلاجي أقصر بيومين منه.


•يمكن إيجاد كل من الأتروفات والأكياس في البراز
•يحصل الخمج عند ابتلاع الأكياس الموجودة في الماء أو الطعام الملوث أو عبر الطريق البرازي - الفموي
• تتحرر الأتروفات في لمعة القسم الداني من الأمعاء الدقيقة حيث تتكاثر وتملك خيارين: أن تبقى حرة أو تلتبث بالمخاطية المعوية بواسطة قرص امتصاص
•يحدث التكيس عندما تصل الطفيليات إلى الكولون

الشكل 18.36
دورة حياة الجيارديا لامبليا.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.36. رجل عمره 36 سنة ذو أصول لبنانية يعالج من ملاريا المتصورات النشيطة. وقد تطور لديه تعب، ألم ظهري، وبول ذو لون قاتم. أي من الأدوية التالية المضادة للمتصورات هو المسؤول عن إحداث مثل هذه الأعراض؟

A. Pyrimethamine
B. Artemisinin
C. Chloroqine
D. Quinine
E. Primaquine

الجواب الصحيح: E. تتوافق الأعراض مع حدوث فقر دم انحلالي. كون المريض رجلاً ومن حوض المتوسط هما عاملان مرتبطان بعوز G6PD. البريماكوين هو الأكثر احتمالاً لأن يسبب فقر دم انحلالياً عند هؤلاء الأشخاص.

2.36. أي من الأدوية التالية تسبب سميته التأثيرات الجانبية التالية: طنين، دوام، اضطراب رؤية وصداع؟

A. Primaquine.
B. Quinine.
C. Pyrimethamine.
D. Chloroquine.
E. Sulfadoxine.

الجواب الصحيح: B. تعود الأعراض السابقة إلى متلازمة cinchonism والتي تحدث بشكل وصفي عند إعطاء quinine أو quinidine.

3.36. أي من الأدوية التالية ينصح به لمعالجة البرداء المنجلية الشديدة والمقاومة للأدوية المتعددة؟

A. Artemisinin.
B. Chloroquine.
C. Quinine.
D. Sodium Stibogluconate.
E. Primaquine.

الجواب الصحيح: A. إن الأرتيميزينين هو الدواء المنصوح به كمضاد للبرداء المنجلية المهددة للحياة والمتعددة المقاومة، حيث أن هذا الطفيلي مقاوم للكلوروكوين والكينين كما أنه لا يتأثر بالبريماكين أو الستيبوغلوكونات.

4.36. شاب عمره 22 سنة، وكثير السفر، يشتكي من إسهال وتعب. أظهر فحص العينات البرازية متعضيات ثنائية النوى ذات أربع سياط. أي من الأدوية التالية يعتبر فعالاً في علاج هذا النوع من الأخماج؟

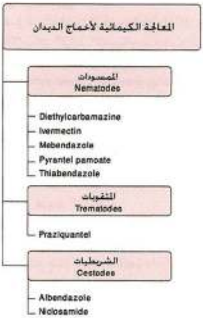
A. Metronidazole.
B. Quinidine.
C. Pentamidine.
D. Sulfadoxine.
E. Stibogluconate.

الجواب الصحيح: A. لدى المريض إنتان بالجيارديا ويعد الميترونيدازول الدواء المختار لعلاجه. يبدو أنه أصيب بالخمج عند شربه للماء الملوث بالطفيلي. لا تعد الأدوية الأخرى فعالة في علاج هذا الخمج.

37

الأدوية المضادة للديدان

Anthelmintic Drugs


المعالجة الكيميائية لأخماج الديدان
المسودات
Nematodes
Diethylcarbamazine
Ivermectin
Mebendazole
Pyrantel pamoate
Thiabendazole
المثقوبات
Trematodes
Praziquantel
الشريطيات
Cestodes
Albendazole
Niclosamide

الشكل 1.37
ملخص لمضادات الديدان.

I. نظرة عامة

هناك 3 مجموعات رئيسية من الديدان الخامجة للإنسان وهي المسودات والمثقوبات والشريطيات. تستهدف مضادات الديدان (مثل حال جميع الأنظمة العلاجية المستخدمة لمقاومة الأخماج) أهدافاً استقلابية موجودة في الطفيلي وتكون هذه الأهداف إما غائبة أو موجودة بشكل مختلف عند الإنسان الثوي. يبين الشكل 37-2 نسب حدوث أخماج الديدان.

II. الأدوية المضادة للممسودات Nematodes

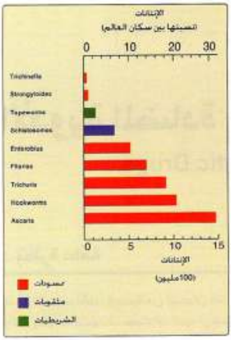
المسودات هي ديدان حبلية متطاولة تملك جهازاً هضمياً كاملاً بما فيه الفم والشرج وتسبب أخماجاً معوية إضافة إلى الأخماج الدموية والنسيجية.

A. ميبيندازول Mebendazole

هو مركب بنزيميدازولي صنعي، فعال ضد طيف واسع من المسودات، وهو الدواء المختار في معالجة أخماج الديدان السوطية (المسلكة شعرية الرأس) والديدان الدبوسية (السرمية الدودية) والديدان الشصية (الفتاكة الأمريكية والملقوات العفجية) والديدان المستديرة (الصفر الخراطيني) أو الأسكاريس. يؤثر المبندازول عن طريق اتحاده وتداخله في تركيب النبيبات المجهرية للطفيلي وكذلك بإنقاصه لالتقاط وقنص الغلوكوز. تطرح الطفيليات المتأثرة بالدواء مع البراز. الميبيندازول تقريباً غير متحل في المحاليل المائية، ويمتص قليل من الجرعة الفموية للدواء (المضوغة) من قبل الجسم ما لم يؤخذ الدواء مع وجبة غنية بالدسم. ولذلك يخلو الدواء تقريباً من التأثيرات السمية على الرغم من شكوى المريض أحياناً من ألم بطني وإسهال. وهو مضاد استطباب عند الحوامل بسبب إحداثه تأثيرات سمية ومشوهة للجنين عند حيوانات التجربة (الشكل 37-3).

B. بيرانتيل باموات Pyrantel pamoate

هذا الدواء فعال مع الميبيندازول في معالجة الأخماج الناجمة عن الديدان المستديرة والدبوسية والشصية (الشكل 37-4). يمتص الدواء بكميات قليلة عند إعطائه فموياً وله تأثيرات على السبيل المعوي. ويعمل الدواء كحاصر لزوال الاستقطاب في الوصل العصبي العضلي مؤدياً إلى تفعيل دائم للمستقبلات النيكوتينية عند الطفيلي، وتكون النتيجة طرح الدودة المشلولة عبر السبيل المعوي للمضيف. وتشمل التأثيرات الضائرة الخفيفة الغثيان والقيء والإسهال.



الشكل 2.37
نسب حدوث أخماج الديدان عبر العالم.

C. ثيابندازول Thiabendazole

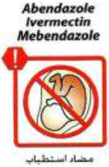
الثيابنـدازول مركـب بنزيميدازولـي صنعـي آخـر، فعـال ضـد داء الأسـطوانيات Strongyloidiasis الناجـم عـن دودة الأسـطوانية البرازيـة (الديـدان الخيطيـة Threadworm) وضـد المرحلـة اليرقية الهاجرة الجلدية (الطفـح الزاحف) والمرحلة الباكـرة مـن داء الشـعرينات (الشـعرينة الحلزونيـة؛ الشـكل 37-4). وكباقـي البنزيميدازولات الأخرى يؤثر أيضاً على التكدس النبيبي المجهري. يمتص بسـهولة بعد إدخاله فموياً بسبب عدم انحلاله تقريباً بالماء. يضاف للدواء جذر هيدروكسيل في الكبد ويطرح في البول. التأثيرات الضائرة الأكثر مصادفة هي: دُوام وقهم وغثيان وقـيء، ولقد سـجلت حالات مـن الأعراض العصبيـة المركزية. كما سـجل عدد من حـالات الوفاة بين الأشـخاص الذين أصيبـوا بحمامى متعددة الأشـكال ومتلازمة ستيفن جونسون نتيجة لتناول هذا الدواء. يمنع استعمال هذا الدواء في الحمل.

D. آيفرمكتين Ivermectin

هـو الدواء المختـار في معالجة داء كلابيات الذنب (عمـى النهر) الناجم عن ديدان كلابيـات الذنـب الملتوية ويسـتخدم أيضاً لعـلاج المرحلة اليرقيـة الهاجرة الجلدية والديدان الأسـطوانية. يسـتهدف هذا الدواء مسـتقبلات قنوات الكلـور glutamate-gated Cl⁻ channel receptors وبالتالـي يـزداد دخول الكلور ويحدث فرط اسـتقطاب بسبب شلل الدودة. يعطى الدواء فموياً، ولا يعبر الحاجز الدموي الدماغي وليس له تأثيرات فارماكولوجية عصبية مركزية. وهو مضاد استطباب عند المصابين بالتهاب السـحايا حيث يكون الحاجز الدموي الدماغي أكثـر نفوذية وبالتالي تظهر تأثيرات عصبية مركزية وهو مضاد اسـتطباب أيضاً عند الحامل (الشـكل 37-3). يمكن أن يسـبب قتل الخيطيات الدقيقة تفاعلاً مماثلاً لتفاعل مازوتي (حمى، صداع، دُوام، وسن، هبوط الضغط).

E. داي إيثيل كاربامازين Diethylcarbamazine

يستخدم هذا الدواء لمعالجة داء الخيطيات بسبب قدرته على شل اليرقانات الدقيقة وبالتالي جعلها عرضة للآليات الدفاعية المناعية لجسـم الثوي، وهو دواء فعال عند مشاركته مع الألبندازول في علاج الفخرية البنكروفتية (داء الفيل) ويمتص بسرعة عند إعطائه فموياً مع وجبات ويطرح بشـكل رئيسـي في البول. يتطلب قلاء البول أو سوء الوظيفة الكلوية إنقاص الجرعة. تحدث التأثيرات الضائرة بشكل رئيسي نتيجة حساسية المضيف للعضيات المقتولة. تتعلق شدة الأعراض الضائرة بالمحتوى الطفيلي الموجود في المعي وتتضمن حرارة وتعباً واندفاعات وآلام عضلية وآلاماً مفصلية وصداعاً ويحـدث لدى معظـم المرضى زيـادة في الكريات البيض. يمكـن أن تعطى مضادات الهسـتامين أو السـتيروئيدات لتحسـين بعض هـذه الأعراض. يلخص الشـكل 37-4 الأخماج الرئيسية التي تحدث نتيجة المسودات والعلاجات المستخدمة للقضاء عليها.



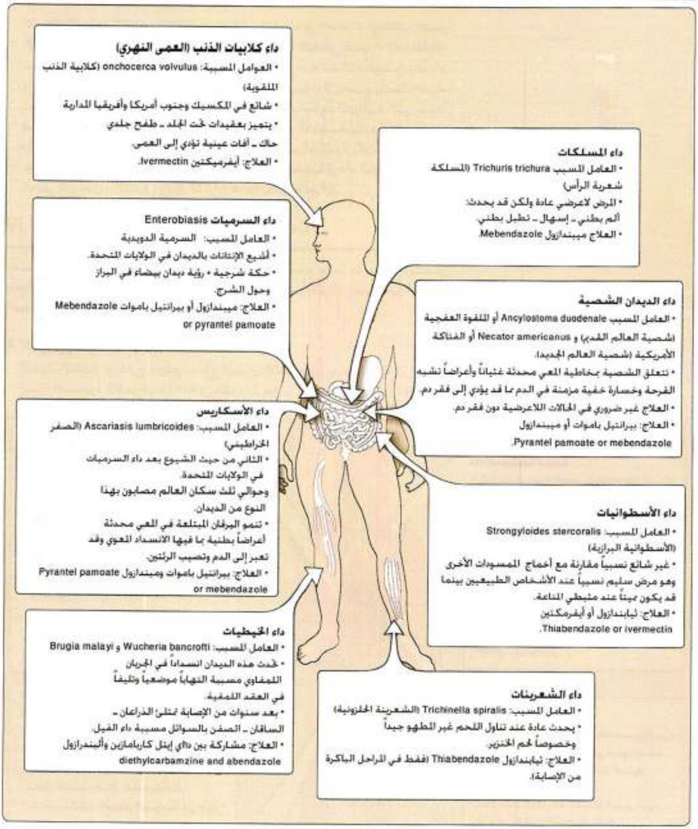
الشكل 3.37
يمنع إعطاء الألبندازول والآيفرمكتين والميبندازول خلال الحمل.

III. الأدوية المستعملة في علاج المثقوبات Trematodes

المثقوبات هي ديدان منبسـطة تشـبه الورقة تكتسب تسميتها من النسيج الذي تخمجه، فيمكن تصنيفها إلى مثقوبات كبدية أو رئوية أو معوية أو دموية (الشكل 37-5).

A. برازيكوانتيل Praziquantel

تعالج أخماج المثقوبات بشكل عام بدواء البرازيكوانتيل وهو الدواء المختار في معالجة جميع أشـكال المنشـقات وأخماج المثقوبـات بالإضافة إلى أخماج الشـريطيات مثل داء الكيسـات المذنبة. يعمل هذا الدواء على زيادة نفوذية الغشـاء الخلوي للكالسيوم وبالتالي تقلص وشـلل الطفيلي. يمتص بسهولة بعد إعطائه فموياً وينتشر إلى داخل



داء كلابيات الذنب (العمى النهري)

- العوامل المسببة: onchocerca volvulus (كلابية الذنب الملقوية)
- شائع في المكسيك وجنوب أمريكا وأفريقيا المدارية
- يتميز بعقيدات تحت الجلد ـ طفح جلدي حاك ـ آفات عينية تؤدي إلى العمى.
- العلاج: أيفرميكتين Ivermectin.

داء المسلكات

- العامل المسبب Trichuris trichura (المسلكة شعرية الرأس)
- المرض لاعرضي عادة ولكن قد يحدث: ألم بطني ـ إسهال ـ تطبل بطني.
- العلاج ميبندازول Mebendazole.

داء السرميات Enterobiasis

- العامل المسبب: السرمية الدويدية
- أشيع الإنتانات بالديدان في الولايات المتحدة.
- حكة شرجية • رؤية ديدان بيضاء في البراز وحول الشرج.
- العلاج: ميبندازول أو بيرانتيل باموات Mebendazole or pyrantel pamoate

داء الديدان الشصية

- العامل المسبب Ancylostoma duodenale أو الملقوة العفجية (شصية العالم القديم) و Necator americanus أو الفتاكة الأمريكية (شصية العالم الجديد).
- تتعلق الشصية بمخاطية المعي محدثة غثياناً وأعراضاً تشبه القرحة وخسارة خفية مزمنة في الدم ما قد يؤدي إلى فقر دم.
- العلاج غير ضروري في الحالات اللاعرضية دون فقر دم.
- العلاج: بيرانتيل باموات أو ميبندازول Pyrantel pamoate or mebendazole.

داء الأسكاريس

- العامل المسبب: Ascariasis lumbricoides (الصفر الخراطيني)
- الثاني من حيث الشيوع بعد داء السرميات في الولايات المتحدة. وحوالي ثلث سكان العالم مصابون بهذا النوع من الديدان.
- تنمو اليرقان المبتلعة في المعي محدثة أعراضاً بطنية بما فيها الانسداد المعوي وقد تعبر إلى الدم وتصيب الرئتين.
- العلاج: بيرانتيل باموات وميبندازول Pyrantel pamoate or mebendazole

داء الأسطوانيات

- العامل المسبب: Strongyloides stercoralis (الأسطوانية البرازية)
- غير شائع نسبياً مقارنة مع أخماج المسودات الأخرى وهو مرض سليم نسبياً عند الأشخاص الطبيعيين بينما قد يكون مميتاً عند مثبطي المناعة.
- العلاج: ثيابندازول أو أيفرمكتين Thiabendazole or ivermectin.

داء الخيطيات

- العامل المسبب: Wucheria bancrofti و Brugia malayi
- تحدث هذه الديدان انسداداً في الجريان اللمفاوي مسببة التهاباً موضعياً وتليفاً في العقد اللمفية.
- بعد سنوات من الإصابة تمتلئ الذراعان ـ الساقان ـ الصفن بالسوائل مسببة داء الفيل.
- العلاج: مشاركة بين داي إيتل كاربامازين وألبندازول diethylcarbamzine and abendazole

داء الشعرينات

- العامل المسبب: Trichinella spiralis (الشعرينة الحلزونية)
- يحدث عادة عند تناول اللحم غير المطهو جيداً وخصوصاً لحم الخنزير.
- العلاج: ثيابندازول Thiabendazole (فقط في المراحل الباكرة من الإصابة).

الشكل 4.37
ميزات أخماج المسودات الشائعة ومعالجتها.

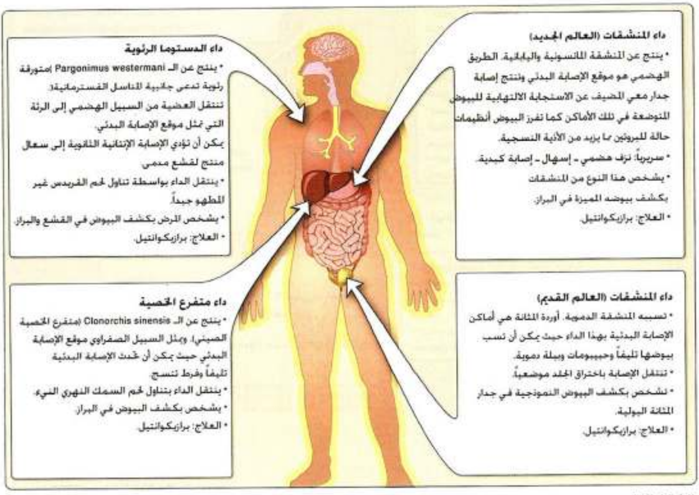
السـائل الدماغي الشوكي وتتواجد مستويات عالية منه في الصفراء. يستقلب القسم الأكـبر منه عن طريق الأكسـدة وبالتالي يصبح عمره النصفي قصيرا. المسـتقلبات غـير فعالـة وتطـرح في البول والصفراء. تشـمل تأثيراتـه الضائرة الوسـن والدُوام والدعـث والقمـه بالإضافـة إلى الاضطرابـات الهضمية. ولا ينصـح بإعطاء الدواء للحوامـل أو المرضعـات. لقد سـجلت حالات مـن التداخلات الدوائيـة التي حدثت فيها زيادة اسـتقلاب الدواء وذلك عند مشـاركته مع الديكسـاميتازون والفينيتوين والكاربامازيبـين. يؤدي السـيميتدين إلى زيادة مسـتويات البرازيكوانتيل لأنه يثبط جملـة إنزيمـات السـيتوكروم P450. وهو مضاد اسـتطباب في داء الكيسـات المذنبة العيني لأن تخرب الطفيلي يلحق أضرارا هائلة بالعين المصابة.

IV. الأدوية المضادة للشريطيات Cestodes

تتصف الديدان الشـريطية (الشـريطيات الحقيقية) بجسم منبسـط ومجزأ وملتصق بأمعاء المضيف (الشـكل 37-6). وتفتقر الشـريطيات مثل المثقوبات إلى الفم والسـبيل الهضمي طيلة دورة حياتها.

A. النيكلوزاميد Niclozamide

الـدواء المختـار في علاج معظم أخماج الديدان الشـريطية. يعـود تأثيره إلى تثبيط عملية الفسـفرة اللاهوائيـة لـ ATP في متقدرات خلايا الدودة ممـا ينتج طاقة قابلة



داء المنشقات (العالم الجديد)

- ينتج عن المنشقة المانسونية واليابانية. الطريق الهضمي هو موقع الإصابة البدئي وتنتج إصابة جدار معي المضيف عن الاستجابة الالتهابية للبيوض المتوضعة في تلك الأماكن كما تفرز البيوض أنظيمات حالة للبروتين ما يزيد من الأذية النسجية.
- سريرياً: نزف هضمي - إسهال - إصابة كبدية.
- يشخص هذا النوع من المنشقات بكشف بيوضه المميزة في البراز.
- العلاج: برازيكوانتيل.

داء الدستوما الرئوية

- ينتج عن الـ Pargonimus westermani (متورقة رئوية تدعى جانبية المناسل الفسترمانية). تنتقل العضية من السبيل الهضمي إلى الرئة التي تمثل موقع الإصابة البدئي. يمكن أن تؤدي الإصابة الإنتانية الثانوية إلى سعال منتج لقشع مدمى.
- ينتقل الداء بواسطة تناول لحم القريدس غير المطهو جيداً.
- يشخص المرض بكشف البيوض في القشع والبراز.
- العلاج: برازيكوانتيل.

داء المنشقات (العالم القديم)

- تسببه المنشقة الدموية. أوردة المثانة هي أماكن الإصابة البدئية بهذا الداء حيث يمكن أن تسبب بيوضها تليفاً وحبيبومات وبيلة دموية.
- تنتقل الإصابة باختراق الجلد موضعياً.
- تشخص بكشف البيوض النموذجية في جدار المثانة البولية.
- العلاج: برازيكوانتيل.

داء متفرع الخصية

- ينتج عن الـ Clonorchis sinensis (متفرع الخصية الصيني). ويمثل السبيل الصفراوي موقع الإصابة البدئي حيث يمكن أن تحدث الإصابة البدئية تليفاً وفرط تنسج.
- ينتقل الداء بتناول لحم السمك النهري النيء.
- يشخص بكشف البيوض في البراز.
- العلاج: برازيكوانتيل.

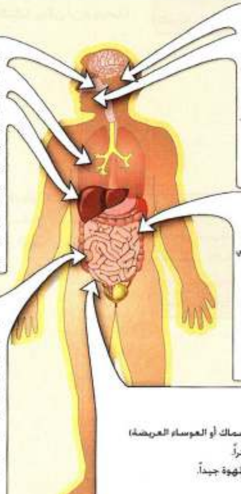
الشكل 5.37

ميزات الأخماج الشائعة للمثقوبات ومعالجتها.

للاستعمال على شكل ATP. قد يثبط أيضاً الاستقلاب الهوائي. هذا الدواء قاتل لرأس الشريطيات وقطعها، ولكنه غير قاتل للبيوض. ينبغي إعطاء أحد الملينات قبل النيكلوزاميد فموياً وذلك لطرح جميع القطع الميتة من الأمعاء وبالتالي منع هضم وابتلاع البيوض وتحررها والتي قد تؤدي إلى داء الكيسات المذنبة. كما ويجب الامتناع عن اجتناب الكحول قبل يوم من إعطاء النكلوزاميد.

B. الألبندازول Albendazole

هو مركب بنزيميدازولي يثبط تركيب النبيبات المجهرية وقبط الغلوكوز لدى المسودات، وتطبيقه العلاجي الرئيسي في علاج أخماج الشريطيات مثل داء الكيسات المذنبة (الذي تسببه دودة الشريطية المسلحة) وداء الكيسة المائية (الذي تسببه المشوكة الحبيبية). يمتص بشكل متغير عبر إعطائه فموياً ويتحسن هذا الامتصاص بوجود وجبة غنية بالدسم. يخضع لاستقلاب أولي واسع النطاق مشكلاً مركب سولفوكسيد فعال ويطرح هذا الدواء مع مستقلباته بشكل رئيسي عن طريق البول. الأعراض الجانبية خفيفة وعابرة كالصداع والغثيان عندما يستخدم في



داء الكيسات المذنبة
- ينتج عن يرقات الـ Taenia solium (الشريطية المسلحة أو شريطية الخنزير).

تؤدي الإصابة إلى داء الكيسات المذنبة في الدماغ والعين مما يسبب (صرعاً ـ صداعاً ـ إقياء).
- يتلو هذا الداء تناول البيوض القادمة من براز بشري.
- التشخيص بالـ CT أو بالخزعة.
- العلاج: برازيكوانتيل ـ ألبندازول Albendazole. و/ أو جراحة.

داء المشوكة
- ينتج هذا الداء (يسمى أيضاً بالكيسة العدارية) عن المشوكة الحبيبية Echinococcus granulosis (الشريطية عند الكلاب). يحدث الخمج كيسات مائية كبيرة في الرئة والكبد والدماغ وقد تحدث تفاعلات تأقية تجاه مستضدات الكيسة في حال تمزق الكيسة.
- تحدث الإصابة بعد دخول البيوض من براز الكلب إلى الجهاز الهضمي بينما تمثل الخرفان وسيطاً في سلسلة الإصابة.
- تشخص بالـ CT أو بخزعة المكان المصاب وتعالج بشق جراحي لها، والألبندازول.

داء الشريطيات
- تحدثه يرقات Taenia saginate (الشريطية العزلاء (أو شريطية البقر) تصيب هذه الدودة بشكل أساسي المعي ولا تسبب كيسات مذنبة. ويكون معظم المصابين لا عرضيين.
- ينتقل الداء عبر اليرقات في لحم البقر غير المطهو جيداً.
- يتم التشخيص بتحري قطع الديدان في البراز.
- العلاج: نيكلوزاميد Niclosamide.

داء الشريطيات
- تنتج الإصابة عن الـ Taenia solium البالغة. إن المعي هو المكان البدئي للإصابة حيث يمكن للطفيلي أن يحدث إسهالاً. بينما تكون معظم الأخماج لاعرضية.
- تنتقل الإصابة بتناول اليرقات في لحم الخنزير غير الطازج أو عبر تناول بيوض الشريطيات.
- التشخيص بكشف أجزاء الشريطيات في البراز.
- العلاج: نيكلوزاميد Niclozamide.

العوساء
- ينتج عن Diphyllobothrium latum (شريطية الأسماك أو العوساء العريضة) قد يصل طولها عند البالغين في الأمعاء إلى 15 متراً.
- ينقل الداء عبر اليرقات في لحوم الأسماك غير المطهوة جيداً.
- التشخيص بكشف البيوض المميزة في البراز.
- العلاج: نيكلوزاميد Niclozamid.

الشكل 6.37
ميزات الأخماج الشائعة للشريطيات ومعالجتها.

العلاج قصير الأمد (1-3 أيام) لعلاج أخماج المسودات، بينما يحمل علاج الكيسة المائية (لمدة ثلاثة أشهر) خطر حدوث سمية كبدية وبشكل نادر ندرة المحببات ونقص الكريات الشامل. ويترافق العلاج الدوائي لداء الكيسات العصبي مع حدوث استجابة التهابية تجاه المنتجات الطفيلية الميتة في الجملة العصبية المركزية. يؤدي هذا لحدوث أعراض تشمل الصداع والإقياء وارتفاع الحرارة والاختلاجات وتبدل الحالة العقلية. من الأفضل ألا يعطى الدواء أثناء الحمل (الشكل 37-3)، ولا للأطفال تحت عمر السنتين.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.37. رجل عمره 48 سنة من المكسيك يعاني من الصرع وأعراض عصبية أخرى، ولدى فحص العينة البرازية تم كشف بيوض الشريطية المسلحة. وأظهر الرنين المغناطيسي للدماغ كيسات عديدة بعضها متكلس. أي من الأدوية التالية يمكن أن تفيد هذا المريض؟

A. Ivermectin.

B. Pyrantel pamate.

C. Albendazole.

D. Diethylacrbamazine.

E. Niclozamide.

الجواب الصحيح: C. تنسجم الأعراض والموجودات المرضية مع داء الكيسات المذنبة العصبية. ويعتبر الألبندازول الدواء المختار لعلاج مثل هذا الخمج. بينما لا تعتبر الأدوية الأخرى فعالة ضد الأشكال اليرقانية للديدان الشريطية.

2.37. مريض عمره 56 سنة ومن جنوب أفريقيا شخص له داء المنشقات مع وجود بيوض الشريطية المسلحة. أي من الأدوية المضادة للديدان التالية تعتبر فعالة لعلاج الخمجين معاً؟

A. Albendazole.

B. Ivermectin.

C. Mebendazole.

D. Niclozamide.

E. Praziquantel.

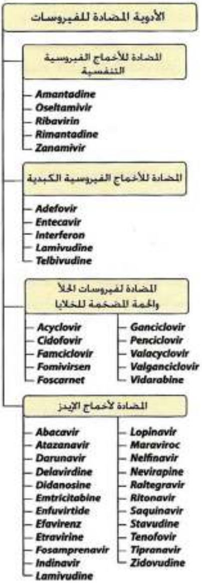
الجواب الصحيح: E. البرازيكوانيتيل هو الدواء الرئيسي لعلاج أخماج الديدان الشريطية والمثقوبات وبالرغم من أن الألبندازول فعال لعلاج داء الكيسات المذنبة ولكنه غير فعال ضد المثقوبات ولا يوجد أي دليل على إصابة المريض بداء الكيسات المذنبة. النيكلوزاميد فعال في علاج الديدان الشريطية ولكنه لا يملك أية فعالية ضد المثقوبات الدموية

38

الأدوية المضادة للحمات الراشحة (الفيروسات)

I. نظرة عامة

الفيروسات هي طفيليات داخل خلوية مجبرة، وتفتقر إلى الجدار والغشاء الخلويين ولا تنفذ أي عمليات استقلابية. يستخدم التكاثر الفيروسي الكثير من الآليات الاستقلابية للمضيف ولذلك فقليلة هي الأدوية الانتقائية التي تمنع الانتساخ الفيروسي دون إحداث أذية في جسم الثوي. وتتعقد الأمور أكثر في الحديث عن معالجة الأخماج الفيروسية إذ أن الأعراض السريرية تظهر متأخرة خلال سير المرض في وقت تكون فيه معظم الجزيئات الفيروسية قد تم انتساخها. [يختلف هذا عن ما يحدث في الأخماج الجرثومية حيث عادة ما تحدث الأعراض السريرية في نفس وقت التكاثر الجرثومي.] ولذلك فإن فعالية الأدوية التي تحصر تكاثر الفيروسات محدودة، إلا أن بعض مضادة الفيروسات مفيدة كعلاج وقائي. إن مجموعات فيروسية قليلة (بما فيها تلك المجموعات التي تسبب الأخماج المذكورة في هذا الفصل) تستجيب لمضادات الفيروسات المتوافرة حاليا. يبين الشكل 38-1 هذه الأدوية مصنفة حسب تأثيرها على الفيروسات المرضة.


الأدوية المضادة للفيروسات
المضادة للأخماج الفيروسية التنفسية
Amantadine
Oseltamivir
Ribavirin
Rimantadine
Zanamivir
المضادة للأخماج الفيروسية الكبدية
Adefovir
Entecavir
Interferon
Lamivudine
Telbivudine
المضادة لفيروسات الحلأ والحمة الضخمة للخلايا
Acyclovir
Cidofovir
Famciclovir
Fomivirsen
Foscarnet
Ganciclovir
Penciclovir
Valacyclovir
Valganciclovir
Vidarabine
المضادة لأخماج الإيدز
Abacavir
Atazanavir
Darunavir
Delavirdine
Didanosine
Emtricitabine
Enfuvirtide
Efavirenz
Etravirine
Fosamprenavir
Indinavir
Lamivudine
Lopinavir
Maraviroc
Nelfinavir
Nevirapine
Raltegravir
Ritonavir
Saquinavir
Stavudine
Tenofovir
Tipranavir
Zidovudine

الشكل 1.38
ملخص للأدوية المضادة للفيروسات.

II. معالجة الأخماج الفيروسية التنفسية

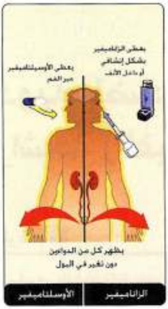
تتضمن الأخماج التنفسية الفيروسية القابلة للعلاج كلاً من أخماج فيروسات الإنفلونزا نمط A و B والفيروس التنفسي المِخْلَوي Respiratory Syncytial Virus (RSV). [ملاحظة: التمنيع هو الإسلوب المفضل للإنفلونزا A، ولكن تستخدم الأدوية المضادة للفيروسات عندما يكون المريض متحسسا على اللقاح أو عند عدم قدرة اللقاح على تغطية أنماط مناعية معينة للفيروس أو عندما تحدث الجائحة بين أفراد غير ممنعين ومعرضين للخطورة وفي مكان مغلق (مثال: دور رعاية المسنين).]

A. مثبطات النورأمينيداز Neuraminidase inhibitors

تحتوي الفيروسات المخاطية والتي تسبب الإنفلونزا إنزيم النورأمينيداز. والذي يعتبر أساسيا في دورة حياة هذا النوع من الفيروسات. يمكن أن يثبط إنزيم النورأمينيداز الفيروسي بشكل انتقائي عبر مضاهئات حمض Sialic مثل: أوسيلتاميفير Oseltamivir وزاناميفير Zanamivir حيث تمنع هذه الأدوية تحرر الجسيمات الفيروسية الجديدة وانتشارها من خلية لأخرى. وخلافا لمضاهئات الأدامانتين Adamantine analogs والتي ستناقش لاحقا، فيعتبر الأوسيلتاميفر والزاناميفير دواءين فعالين لعلاج فيروسات الإنفلونزا من نمط A و B، كما أنهما لا يؤثران سلبيا على الاستجابة المناعية للقاح الإنفلونزا A. تستطيع مثبطات النورأميناداز أن تقي من الإصابة بالخمج عند إعطائها قبيل التعرض، ويكون لها تأثير جيد على شدة ومدة الأعراض عند إعطائها خلال الأربع والعشرين أو الثماني والأربعين ساعة من بدء الإصابة بالخمج الفيروسي.

1. **آلية الفعل:** تستعمل فيروسات الإنفلونزا إنزيمات نورأمينيداز نوعية، تدخلها في الغشاء الخلوي للمضيف بغرض تحرير الجسيمات الفيروسية المتشكلة حديثاً. الأوسيلتاميفر والزاناميفير هما مضاهئان في المرحلة الانتقالية لكيزة الحمض السيالي ويثبطان فعالية الإنزيم. تتجمع الجسيمات الفيروسية على السطح الداخلي للغشاء الخلوي للخلية المضيفة.

2. **الحرائك الدوائية:** الأوسيلتاميفير طليعة دوائية فعالة عن طريق الفم، ويحلمه بسرعة عبر الكبد ليتحول إلى شكله الفعال. أما Zanamivir فليس فعالاً عن طريق الفم، ويعطى إما إنشاقاً أو داخل الأنف. كلا الدواءين يطرحان دون تبدل في البول (الشكل 38-2).



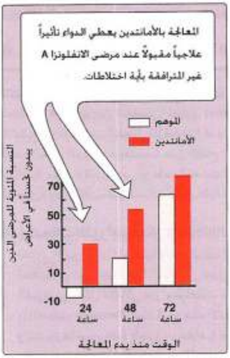
الشكل 2.38
طريقة إعطاء واستقلاب الأوسيتلاميفير والزاناميفير.

3. **التأثيرات الضائرة:** إن أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً لـ Oseltamivir هي الانزعاج الهضمي والغثيان واللذان من الممكن تجاوزهما بإعطاء الدواء مع الطعام. إعطاء Zanamivir لا يسبب العرضين السابقين لأنه يعطى مباشرة عبر الطرق التنفسية، ولكن الذي يحدث هو تهيج في السبيل التنفسي، الأمر الذي يجبرنا على تجنب إعطائه لمرضى الربو أو COPD لأن التشنج القصبي قد يحدث وقد يكون مميتاً. لا يسبب إعطاء الدواءين أية تداخلات دوائية مهمة مع أدوية أخرى.

4. **المقاومة:** لقد سجل حدوث طفرات في الإنزيم عند المرضى البالغين المعالجين بهذه الأدوية المثبطة له، ولكن هذه الطفرات تجعل الفيروس ذا فعالية خمجية ضعيفة مقارنة بالفيروس الأصلي.

B. مثبطات إزالة الغلاف الفيروسي

ينحصر الطيف العلاجي لمشتقات الأدامانتين Adamantine كالأمانتادين Amantadine والريمانتادين Rimantadine في علاج الخمج بالإنفلونزا A فقط، حيث أظهر هذان الدواءان بأنهما فعالان بشكل متساو في كل من العلاج والوقاية من هذا الإنتان. فعلى سبيل المثال، يعتبر هذان الدواءان فعالين بنسبة 70-90 بالمئة في الوقاية من الخمج عند البدء في المعالجة قبيل (أو عند) التعرض للفيروس، وكذلك، فإن كلا الدواءين يخفضان مدة وشدة الأعراض الجهازية إذا أعطيا خلال 48 ساعة من التعرض للفيروس (الشكل 38-3). لا يؤثر أي منهما سلبياً على الاستجابة المناعية للقاح الإنفلونزا A، ويمكن أن يعطى أحدهما كمعالجة داعمة بعد أخذ اللقاح حيث يؤمن الحماية ريثما يتم إنتاج الأضداد (غالباً يحتاج هذا لمدة أسبوعين عند البالغين الأصحاء). وتكون المعالجة مفيدة بشكل خاص عند مرضى الخطورة العالية والذين لم يتم تلقيحهم، وكذلك عند حدوث الجائحات. [ملاحظة: إن Amantadine هو دواء فعال أيضاً في علاج بعض حالات داء باركنسون Parkinson Disease (انظر ص 101).]



الشكل 3.38
تأثير الأمانتدين على تحسن أعراض مرضى الإنفلونزا A.

1. **آليـة الفعـل:** يعمل هذان الدواءان على إيقاف وظيفة البروتين المطرقي Matrix Protein M2 الموجود في الغشاء الخلوي الفيروسي والذي يعمل كقناة لشاردة الهيدروجين. وتنبع أهمية هذه القناة من دورها في إحداث الالتحام بين الغشاء الخلوي الفيروسي والغشاء الخلوي المضيف الذي يؤدي في النهاية إلى تشكل جسيمات داخل خلوية Endosomes (تحدث بآلية الاندخال الخلوي Endocytosis). [الوسط الحامضي في الجسيمات داخل الخلوية هو شرط أساسي لحدوث إزالة الغلاف الفيروسي.] كما يمكن لهذه الأدوية أن تتداخل في منع تحرير جسيمات فيروسية جديدة من الخلية المخموجة.

2. **الحرائك الدوائية:** يمتص كلا الدواءين بشكل جيد عبر الفم. يتوزع الـ Amantadine في أنحاء الجسم وينفذ بسهولة إلى الجملة العصبية المركزية CNS.

بينما لا يستطيع Rimantadine عبور الحاجز الدموي الدماغي. Amantadine لا يستقلب بشكل كبير ويطرح في البول وقد يتراكم ليصل إلى مستويات سمية عند المرضى المصابين بقصور كلوي. يستقلب Rimantadine بشكل كبير عن طريق الكبد ويطرح في البول هو ومستقلباته (الشكل 38-4).

3. **التأثيرات الضائرة:** غالباً ما يترافق إعطاء Amantadine مع حدوث تأثيرات جانبية في الجملة العصبية المركزية، حيث تحدث أعراض عصبية صغرى كالأرق والدوخة والهزع، كما قد تحدث تأثيرات أشد خطورة مثل الإهلاسات والصرع. يجب أن يعطى الدواء بحذر عند وجود اضطرابات نفسية، أو تصلب عصيدي دماغي، أو سوء وظيفة كبدية، أو صرع. Rimantadine يسبب ارتكاسات عصبية أقل لأنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي بشكل كافٍ. كلا الدواءين يسببان عدم تحمل هضمي، ويجب استعمالهما بحذر عند الحوامل والمرضعات حيث وجد أن لهما تأثيرات سامة ومشوهة للأجنة عند الفئران.

4. **المقاومة:** يمكن أن تتطور المقاومة بسرعة عند حوالي 50% من الأشخاص المعالجين، وتستطيع الذراري المقاومة أن تنتقل بسرعة إلى المخالطين. تنتج المقاومة عن تغير في أحد الحموض الأمينية للبروتين المطرقي M2. قد تحدث مقاومة متصالبة بين كلا الدواءين.

لا يعبر الريمانتادين
الحاجز الدماغي
الدموي بشكل كبير
عبور الأمانتدين
للحاجز الدماغي
الدموي
يظهر الريمانتدين
ومستقلباته في البول
يظهر الأمانتدين
دون أي تغير في البول
الريمانتدين
الأمانتدين

الشكل 4.38
طريقة إعطاء واستقلاب كل من الأمانتدين والريمانتدين.

C. رايبافايرين Ribavirin

هو دواء صنعي مماثل للغوانوزين، وفعال ضد طيف واسع من فيروسات RNA و DNA، لى سبيل المثال، يستخدم الرايبافايرين لعلاج أخماج الولدان والأطفال الصغار المصابين بفيروسات RSV. [لا يستطب استعماله عند البالغين.] كما أنه فعال في علاج التهاب الكبد C المزمن وذلك عندما يستخدم بالمشاركة مع الإنترفيرون α-2b. وكذلك يمكن للدواء أن يخفض الوفيات وحالات الانسمام الفيروسي للدم عند الإصابة بحمى لاسا Lassa fever.

1. **آلية الفعل:** لقد درست آلية الفعل Ribavirin فقط في حالة الإصابة بفيروسات الإنفلونزا. يتحول الدواء أولاً إلى مشتقات '5-فوسفات (5'-phosphate derivatives) (المركب الرئيسي هو المعقد رايبافايرين-ثلاثي الفوسفات) والتي تمارس فعاليتها المضادة للفيروسات عبر تثبيط تشكيل GTP، مما يمنع إتمام تشكل mRNA وتثبيط إنزيم RNA-dependent RNA polymerase. [ملاحظة: الفيروسات الأنفية والمعوية مقاومة بشكل نسبي لهذا الدواء، لأنها تحتوي على mRNA مشكل مسبقاً، دون أن تكون بحاجة لتركيب mRNA في خلايا المضيف والضروري لبدء الخمج.]

2. **الحرائك الدوائية:** هذا الدواء فعال عند إعطائه فموياً أو وريدياً، ويزداد امتصاصه عند تناول وجبة غنية بالدسم معه. يستخدم Ribavirin بشكل إرذاذي لعلاج حالات معينة من الأخماج الفيروسية التنفسية مثل RSV. أظهرت الدراسات حول توزع الدواء عند الثدييات الرئيسية احتباسه في كل النسج ما عدا الدماغ. يطرح الدواء ومستقلباته عن طريق البول (الشكل 38-5).

3. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات الجانبية عند الإعطاء الفموي أو الخلالي لـ Ribavirin فقر دم عابر معتمد على الجرعة وارتفاع البيليروبين. ويعتبر إعطاؤه عن طريق الإرذاذ آمناً بشكل عام، على الرغم من احتمال تدهور الوظيفة التنفسية بسرعة عند الولدان بعد البدء به، ولذلك تعتبر المراقبة أساسية هنا عند البدء بتطبيقه. ويمنع استعماله عند الحامل بسبب تأثيراته المشوهة للأجنة عند حيوانات التجربة (الشكل 38-6).

عبور ضعيف للحاجز
الدماغي الدموي
IV
أرذاذ
ظهور الدواء ومستقلباته في البول
الريبافيرين

الشكل 5.38
طريقة إعطاء واستقلاب الرايبافايرين.

III. معالجة الأخماج الكبدية الفيروسية

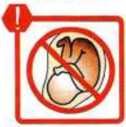
تملك كل من الفيروسات الكبدية A و B و C و D و E آليتها الإمراضية الخاصة من حيث انتساخها في الخلية الكبدية وتخريبها لها. ومن ضمن هذه المجموعة يعتبر الفيروسان B و C أكثر الأسباب شيوعاً لحدوث التهاب الكبد المزمن والتشمع وسرطانة الخلية الكبدية (الشكل 7-38)، كما أنهما الفيروسان الكبديان الوحيدان اللذان تتوافر لهما معالجة في الوقت الحاضر. [ملاحظة: التهاب الكبد A هو خمج شائع ولا يسبب مرضاً مزمناً.] يعالج التهاب الكبد B بـ peginterferon-α-2a والذي يحقن تحت الجلد مرة واحدة في الأسبوع. [إن استعمال interferon-α-2a حقناً في العضل أو تحت الجلد ثلاث مرات في الأسبوع مفيد أيضاً في معالجة التهاب الكبد B ولكن peginterferon-α-2a يملك فعالية مماثلة أو أفضل قليلاً.] تتضمن العلاجات الفموية كلاً من lamivudine و adefovir و enetecavir و telbivudine. المشاركة العلاجية لإنترفيرون + lamivudine لم تعد فعالة أكثر من العلاج الأحادي بـ lamivudine. إن مرضى الإيدز الذين يصابون أيضاً بالتهاب الكبد B لديهم عادة استجابة ضعيفة للإنترفيرون. أما في التهاب الكبد C فإن المعالجة المفضلة هي المشاركة بين peginterferon-α-2a أو peginterferon-α-2a + رايبافايرين فهي أكثر فعالية من المشاركة بين الإنترفيرونات المعيارية والرايبافايرين.

A. إنترفيرون Interferon

الإنترفيرون هو عائلة من البروتينات السكرية القابلة للتحفيز، وتتركب بشكل طبيعي، ويمكنها التأثير على قدرة الفيروس على إخماج خلايا المضيف. وعلى الرغم من قدرته على تثبيط نمو الكثير من الفيروسات في الزجاج، فلقد كانت فعاليته ضد الفيروسات في الجسم الحي مخيبة للأمل. تُصنع الإنترفيرونات عبر تقنية DNA المؤشب. ويوجد على الأقل ثلاثة أنواع من الإنترفيرونات هي: α و β و γ (الشكل 8-38). ولقد أثبتت فائدة نمط واحد من خمسة عشرة نمطاً من الإنتروفيرونات α – ويدعى الإنتروفيرون ألفا 2-b – في معالجة التهاب الكبد B و C واللقموم المؤنف Candylomata acuminata وبعض السرطانات كإبيضاض الدم بالخلايا المشعرة وساركوما كابوزي. أما الإنتروفيرون β فله بعض الفائدة في علاج التصلب المتعدد Multiple Sclerosis. في المستحضرات التي يضاف لها pegyl يرتبط bis-monomethoxy polyethylene glycol بشكل تشاركي إما بـ الإنتروفيرون ألفا 2-b أو الإنتروفيرون ألفا 2-a وذلك من أجل زيادة حجم الجزيء، حيث أن الحجم الأكبر للجزيء يؤخر الامتصاص من موضع الحقن، مما يطيل مدة تأثير الدواء وينقص من تصفيته.

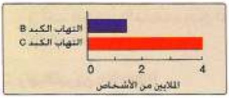
1. **آلية الفعل:** لا تزال الآلية المضادة للفيروس غير مفهومة بشكل كامل. ويبدو أنها تتضمن تحفيز أنزيمات الخلايا المضيفة لكي تثبط ترجمة RNA الفيروسي، مما يؤدي في النهاية إلى تدرك mRNA و tRNA الفيروسي.
2. **الحرائك الدوائية:** الإنترفيرون دواء غير فعال فموياً، وإنما يحقن داخل الآفة أو تحت الجلد أو في الوريد. تتواجد آثار قليلة جداً للمركب الفعال في البلازما ولا علاقة لها بالاستجابة السريرية. إن سبب اختفاء الإنترفيرون من البلازما هو القبط الخلوي والاستقلاب في الخلايا الكبدية والكلوية. ويحدث للدواء طرح كلوي زهيد.
3. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن أعراضاً شبيهة بالإنفلونزا عند الحقن كالحمى والعرواءات والآلام العضلية والمفصلية بالإضافة للاضطرابات الهضمية. ومن الشائع أيضاً حدوث التعب والتثبيط العقلي. تتراجع هذه الأعراض مع تتالي حقن الدواء. أما الانسمامات الرئيسية التي تحد من الجرعة هي: تثبيط نقي العظم والذي يتظاهر بنقص المحببات، والانسمامات العصبية والتي تتظاهر بالوسن والاضطرابات السلوكية والإعياء الشديد وفقد الوزن، والاضطرابات المناعية الذاتية كالتهاب الدرق، وبشكل نادر المشاكل القلبية كقصور القلب الاحتقاني.

Ribavirin

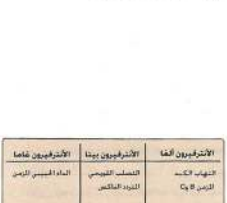


يمنع إعطاؤه للحوامل

الشكل 6.38
يسبب الرايبافايرين تأثيرات مشوهة للأجنة.



الشكل 7.38
معدل انتشار التهاب الكبد المزمن B وC في الولايات المتحدة الأمريكية.



الأنترفيرون ألفا	الأنترفيرون بيتا	الأنترفيرون غاما
التهاب الكبد المزمن B وC	التصلب اللويحي المتردد الناكس	الداء الحبيبي المزمن
الثآليل التناسلية التي يسببها الفيروس الحليمومي		
ابيضاض الدم ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة الابيضاض النقوي المزمن		
ساركوما كابوزي		

الشكل 8.38
بعض استطبابات الإنترفيرونات.

وتعتبر الارتكاسات التحسسية الحادة وقصور الكبد من التأثيرات الجانبية النادرة.

4. **التداخـلات الدوائيـة:** يؤثـر الـدواء على اسـتقلاب الكبد لبعـض الأدوية، وقد سـجلت حالات من التراكم السـمي للتيوفيللين عند إعطائهما معـاً. كما قد تعزز الإنترفيرونات تثبيط نقي العظم عند إعطائها مع أدوية مثبطة أخرى لنقي العظم مثل Zidovudine.

B. لاميفيودين Lamivudine

هو مضاهئ للسايتوزين وهو مثبط لإنزيمين: بوليمراز الـ DNA لفيروس التهاب الكبد ب HBV DNA Polymerase وإنزيم المنتسـخة العكسية Reverse Transcriptase لفيروس عـوز المناعـة المكتسـب (HIV). ويجب أن يُفسـفَر هـذا الدواء عـبر إنزيمات خلايا المضيف إلى الشـكل ثلاثي الفوسـفات الفعال والذي يثبط بشكل تنافسي إنزيم HBV DNA Polymerase بتراكيـز تأثيراتهـا مهملـة على إنزيم DNA polymerase البشـري. وكما هو الحال مع الكثير من مماثلات النيكليوتيد، فإن العمر النصفي داخل الخلية للشـكل ثلاثي الفوسـفات هو أطول بعدة سـاعات مـن عمره النصفـي في البلازما، الأمـر الذي يسـمح بإعطاء عدد أقل مـن الجرعات. وتترافق المعالجـة طويلة الأمد بهذا الدواء بانخفاض مستويات الـ DNA لفيروس HBV وتحسن الواسمات الكيميائية الحيويـة وتراجع الالتهاب الكبدي. يمتص Lamivudine بشـكل جيد عبر الفم ويتوزع بشـكل واسع، و يبلغ العمر النصفي البلازمي حوالي تسع ساعات. يطرح حوالي 70% مـن هـذا الدواء دون تغير عـبر البول، ويعتبر تخفيض الجرعـة ضروريا عند وجود قصـور كلوي معتدل (تصفية الكرياتينـين أقل من 50 مل/د). يتم تحمل هذا الدواء بشكل جيد، ونادراً ما يحدث صداع أو دوخة.

C. أديفوفير Adefovir

Adefovir dipivoxil هـو مضاهـئ نيكليوتيـدي يُفسـفَر إلى Adefovir diphosphate الذي يندمـج بـدوره في DNA الفيروسـي. وهـذا يقود إلى توقـف تركيب المزيـد من DNA ومنع الانتسـاخ الفيروسـي. يعطى هذا الدواء مرة واحدة في اليـوم ويطرح في البول (45% بشـكله الفعال). تتأثر التصفية بالوظيفـة الكلوية. يحدث انخفاض بالتحميل الفيروسـي Viral load وتحسـن في وظائـف الكبد عند المرضى المعالجـين بـ Adefovir. وكما هو الحال مع الأدوية الأخرى، فإن إيقاف الدواء يؤدي إلى تفاقم التهاب الكبد عند حوالي 25% من المرضى. و يبدو أن هذا الدواء لا يسبب تداخلات دوائية مهمة. ويجب أن يستعمل بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية.

D. إينتيكافير Entecavir

هـو مضاهـئ للغوانوزيـن، وقد اعتُمـد في معالجة التهـاب الكبد الفيروسـي B. بعد حدوث الفسفرة داخل الخلوية والتحول إلى مركب ثلاثي الفوسفات، يتنافس الأخير مـع الركيـزة الطبيعيـة deoxyguanosine triphosphate الموجودة في إنزيم المنتسـخة العكسـية الفيروسـي. ولقد وجد أن هذا الدواء فعال في معالجة ذراري HBV المقاومة لـ Lamivudine. يحسـن هذا الدواء الالتهاب والتليـف الكبدي. ويعطى مرة واحدة في اليوم ويجتاز Entecavir كلاً من الرشـح الكبي والإفراز الأنبوبي. يسـتقلب قسم قليل جـداً منـه، ويجب أن يتـم تقييم الوظيفة الكلوية بشـكل دوري، ويجـب أيضاً إيقاف تنـاول الأدويـة التي تملك تأثيرات كلوية سمية. ويجـب أن يراقب المرضى عن قرب ولعدة أشهر بعد إيقاف المعالجة بسبب احتمال حدوث التهاب كبدي شديد.

E. تيلبيفيودين Telbivudin

هـو مضاهـئ للثايميدين، ويمكن اسـتعماله في معالجة التهاب الكبد الفيروسـي ب. وخلافـاً للاميفيودين والأديفوفير، فـإن التيلبيفيودين غير فعال ضد HIV وغيره من

الفيروسات. تتم فسفرة الدواء داخل الخلية إلى ثلاثي فوسفات والذي بإمكانه إما أن ينافس الثايميدين ثلاثي الفوسفات داخلي المنشأ على الارتباط بـ DNA، أو أنه يرتبط بـ DNA الفيروسي حيث يعمل هنا على إيقاف إطالة سلسلة DNA. يعطى الدواء فمويا مرة في اليوم مع أو بدون الطعام. يطرح الدواء دون تبدل بواسطة الرشح الكبي، ولم يكشف له أي مستقلب. يجب ضبط الجرعة في قصور الكلية. إن المشاركة بين التيلبيفيودين واللاميفيودين ليست أكثر فعالية من التيلبيفيودين لوحده.

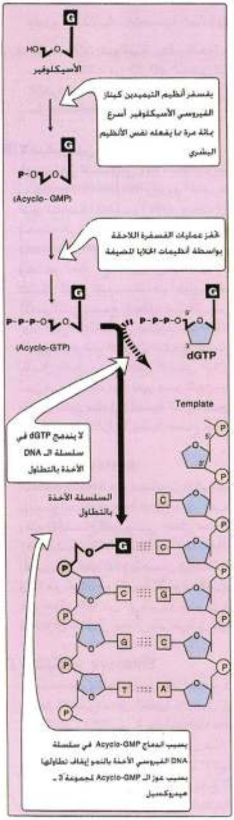
IV. معالجة أخماج الفيروسات الحلئية

تسبب الفيروسات الحلئية مجموعة واسعة من الأمراض - مثل قرحات البرد cold sores والتهاب الدماغ الفيروسي والأخماج التناسلية (وهذه الأخيرة من الأخماج المهددة للأطفال حديثي الولادة). تمارس الأدوية الفعالة ضد هذه الفيروسات تأثيرها أثناء الطور الحاد للخمج الفيروسي ودون أن يكون لها أي تأثير خلال الطور الكامن. وفيما عدا Foscarnet و Fomivirsen، فإن جميع هذه الأدوية هي من مماثلات البيورين أو البيريميدين ويعملان عن طريق تثبيط تركيب DNA الفيروسي.

A. أسايكلوفير Acyclovir

هو النموذج الرئيسي لمضادات فيروسات الحلأ. ونوعيته أكبر بكثير من Vidarabine ضد الفيروسات الحلئية. ومن بين الفيروسات التي تستجيب للمعالجة به: فيروس الحلأ البسيط من النمط الأول والثاني (HSV-1 و HSV-2) وفيروس الحماق المنطقي Varicella-zoster وبعض أنماط فيروس إبشتاين-بار المسببة لبعض الأخماج. إنه العلاج المختار في التهاب الدماغ الفيروسي الحلئي البسيط HSV Encephalitis، وهو أكثر فعالية من Vidarabine من حيث إطالة معدل الشفاء. إن أكثر الاستخدامات الشائعة للأسايكلوفير هو علاج أخماج الحلأ التناسلي، كما يعطى بشكل وقائي للمرضى إيجابيي المصل قبل زرع نقي العظم وبعد زرع القلب لحمايتهم أثناء تلقيهم للمعالجة المثبطة للمناعة بعد عمليات الزرع.

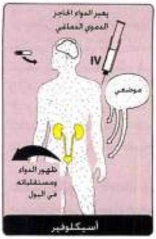
1. **آلية الفعل:** الأسايكلوفير هو مماثل للغوانوزين ويفتقر لجزء سكري حقيقي ويتعرض للفسفرة الأحادية بواسطة إنزيم يرمزه فيروس الحلأ ويدعى Thymidine Kinase (الشكل 38-9). ولهذا فإن أكثر الخلايا المستهدفة هي تلك المخموجة بالفيروس. ومن ثم يتحول الشكل أحادي الفوسفات إلى ثنائي ثم ثلاثي عن طريق إنزيمات الخلية المصابة. وبعد ذلك، يتنافس الأسايكلوفير ثلاثي الفوسفات مع ديوكسي الغوانوزين ثلاثي الفوسفات كركيزة أساسية لإنزيم DNA Polymerase حيث يندمج في سلسلة DNA مسبباً توقف تركيب هذه السلسلة بشكل مبكر (الشكل 38-9). إن الارتباط غير المعكوس بين مَشْرَع primer السلسلة الحاوية على الأسايكلوفير وإنزيم بوليمراز DNA يعطل هذا الإنزيم. إن الدواء قليل الفعالية ضد إنزيمات المضيف.
2. **الحرائك الدوائية:** يمكن أن يعطى هذا الدواء فموياً أو وريدياً أو بشكل موضعي. [إن فعالية تطبيق الدواء موضعيا هي أمر مشكوك فيه.] ويتوزع الدواء بشكل جيد عبر الجسم بما فيه السائل الدماغي الشوكي. ويستقلب بشكل جزئي إلى مركبات عاطلة. ويتم الإطراح عبر البول عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي (الشكل 38-10)، ولذلك يتراكم هذا الدواء عند مرضى القصور الكلوي. Valacyclovir (وهو فاليل إستر) ذا توافر حيوي فموي أكبر بكثير من Acyclovir، حيث يحلمه هذا الإستر بسرعة إلى أسايكلوفير ويبلغ مستويات دموية قريبة جداً من تلك التي يتم الحصول عليها عند إعطاء الأسايكلوفير عبر الطريق الوريدي.
3. **التأثيرات الجانبية:** تعتمد هذه التأثيرات على طريق الإعطاء. فعلى سبيل المثال، قد يحدث تهيج في مكان التطبيق الموضعي، وقد يعاني المريض من صداع، إسهال،


G
HO
O
الأسيكلوفير
يفسفر أنظيم التيميدين كيناز الفيروسي الأسيكلوفير أسرع بمائة مرة مما يفعله نفس الأنظيم البشري
P-O
(Acyclo- GMP)
تحفز عمليات الفسفرة اللاحقة بواسطة أنظيمات الخلايا المضيفة
P-P-P-O
(Acyclo-GTP)
dGTP
5'
3'
Template
لا يندمج dGTP في سلسلة الـ DNA الآخذة بالتطاول
السلسلة الآخذة بالتطاول
C
G
T
A
P
بسبب اندماج Acyclo-GMP في سلسلة DNA الفيروسي الآخذة بالنمو إيقاف تطاولها بسبب عوز الـ Acyclo-GMP لمجموعة 3'- هيدروكسيل

الشكل 9.38
طريقة اندماج الأسايكلوفير مع سلسلة الـ DNA الفيروسي المتنسخة، مسبباً توقفها.

غثيان وقيء بعد إعطائه فموياً. يشاهد أحياناً اضطراب عابر في الوظيفة الكلوية عند المرضى المتجففين واللذين يتلقون جرعات عالية من الدواء عبر الحقن الوريدي. ويمكن أن تسبب الجرعة العالية من Valacyclovir اضطرابات هضمية وفرفرية نقص الصفيحات الخثرية عند المرضى المصابين بالإيدز.

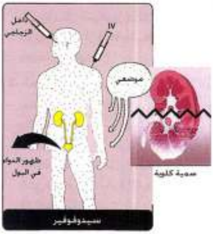
4. **المقاومة:** عند بعض الذراري الفيروسية المقاومة وجد تغير في تركيب كل من thymidine kinase و DNA polymerase وخاصة عند المرضى المثبطين مناعيا. قد تحدث مقاومة متصالبة لبعض الأسايكلوفيرات الأخرى. [ملاحظة: يعد الفيروس المضخم للخلايا CMV من الفيروسات المقاومة لأنه يفتقر لإنزيم Thymidine Kinase الفيروسي.]


يعبر الدواء الحاجز الدموي الدماغي
IV
موضعي
ظهور الدواء ومستقلباته في البول
أسيكلوفير

الشكل 10.38
طرق إعطاء واستقلاب الأسايكلوفير

B. سيدوفوفير Cidofovir

يستعمل لعلاج التهاب الشبكية بـ CMV عند مرضى الإيدز. وهو مضاهئ نيكليوتيدي للسايتوزين، لا تعتمد فسفرته على الإنزيمات الفيروسية، ويقوم بتثبيط تركيب DNA الفيروسي. الإطراح البطيء لمستقلباته داخل الخلوية الفعالة يسمح بإطالة الفترة الفاصلة بين الجرعات وبالتخلي عن القثطرة الوريدية الدائمة المستخدمة لتسريب Ganciclovir. ويتوافر بأشكال صيدلانية معدة للحقن الوريدي والحقن داخل الجسم الزجاجي (بين العدسة والشبكية) وللتطبيق الموضعي. يسبب هذا الدواء سمية كلوية شديدة (الشكل 38-11)، وهو مضاد استطباب عند المرضى الذين لديهم اضطرابات كلوية أو عند وجود أدوية لها تأثير سمي على الكلية كمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. وقد يحدث نقص معتدلات وحماض استقلابي وانخفاض ضغط داخل المقلة. يجب إعطاء Probenecid مع Cidofovir للتخفيف من خطر سميته الكلوية، ولكن Probenecid نفسه يسبب بعض التأثيرات الجانبية غير المرغوبة كالاندفاعات والصداع والحمى والغثيان. لقد انخفض انتشار الإصابة بأخماج CMV عند المثبطين مناعياً بشكل ملحوظ بعد البدء بالمعالجة ذات الفعالية العالية المضادة للفيروسات القهقرية Highly Active Antivetroviral Therapy (HAART) ونتيجة لذلك فقد تراجعت أهمية Cidofovir في علاج هؤلاء المرضى.



الشكل 11.38
طرق إعطاء واستقلاب السيدوفوفير

C. فوميفيرسين Fomivirsen

هو Antisense Oligonucleotide فعال ضد mRNA لفيروس CMV. وينحصر استعماله عند مرضى التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا الذين لا يتحملون الأدوية الأخرى أو فشلت معالجتهم بها. ويعطى بعد إيقاف Cidofovir بحوالي أسبوعين إلى أربعة أسابيع وذلك لتقليل السمية الناتجة. الدواء معد للحقن داخل الجسم الزجاجي، ومن تأثيراته الجانبية الشائعة التهاب القزحية، التهاب الجسم الزجاجي وتغيرات في الرؤية.

D. فوسكارنيت Foscarnet

خلافاً لمعظم الأدوية المضادة للفيروسات، فإن الفوسكارنيت ليس من مشابهات البيورين أو البيريميدين، وإنما هو فوسفونوفورمات (مشتق من البيروفوسفات) ولا يحتاج إلى تفعيل بالكيناز الفيروسي (أو البشري). ولهذا الدواء فعالية واسعة مضادة للفيروسات في الزجاج. ويستخدم لعلاج التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا عند المرضى المثبطين مناعياً وأخماج الحلأ البسيط والحلأ النطاقي المقاومة للأسايكلوفير. يعمل الفوسكارنيت عن طريق التثبيط العكوس لبوليمراز RNA وبوليمراز DNA وبالتالي التأثير على تركيب DNA و RNA الفيروسي. إن المسؤول عن وجود فيروسات مقاومة هو الطفرات التي تطال بنية إنزيم البوليمراز. [من غير الشائع حدوث مقاومة متصالبة بين الفوسكارنيت و Ganciclovir أو Acyclovir.] يمتص هذا الدواء فموياً بشكل سيئ ولذلك فيجب أن يعطى حقناً وريدياً، كما يجب

أن يعطى بشكل متواتر خوفاً من حدوث النكس عندما تنخفض المستويات البلازمية. ينتشر الدواء في كامل الجسم، ويدخل أكثر من 10% منه إلى المطرق matrix العظمي حيث يتحرر منه ببطء شديد. يطرح الدواء الأصلي في البول عبر الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي (الشكل 38-12). تتضمن التأثيرات الجانبية: السمية الكلوية، فقر الدم، الغثيان والحمى. كما ويشاهد أيضاً نقص الكالسيوم والمغنزيوم (شاردتين ثنائيتي الشحنة) نتيجة الاستخلاب Chelation. وبالإضافة لذلك فقد سجلت حالات حدثت فيها لانظيمات قلبية، صرع، نقص بوتاسيوم ونقص أو فرط الفوسفات.

IV
ظهور الدواء في البول
فوسكارنيت

الشكل 12.38
طرق إعطاء واستقلاب الفوسكارنيت

E. غانسايكلوفير Ganciclovir

هو مضاهئٌ للأسايكلوفير ولكنه ذو فعالية أكبر منه بحوالي 8-20 مرة في علاج الفيروس المضخم للخلايا CMV - الخمج الفيروسي الوحيد الذي يستخدم هذا الدواء لعلاجه. وهو متوافر حالياً لعلاج التهاب الشبكية بـ CMV عند المرضى المثبطين مناعياً وكعلاج وقائي لـ CMV عند المرضى الخاضعين لعمليات الزرع.

1. **آلية الفعل:** كما هو الحال مع الأسايكلوفير، يتم تفعيل الغانسايكلوفير عبر تحوله إلى نيكليوزيد ثلاثي الفوسفات بواسطة الإنزيمات الفيروسية والخلوية، حيث يعتمد السبيل الفعلي على الفيروس. وبما أن فيروس CMV يفتقر لإنزيم Thymidine Kinase فهو يشكل النيكليوزيد ثلاثي الفوسفات عبر طريق آخر. يقوم النيكليوتيد بتثبيط إنزيم بوليمراز DNA بشكل تنافسي ويقوم بالاندماج مع سلسلة DNA مسبباً تناقص سرعة إطالتها.

عبور الدواء للحاجز الدماغي - الدموي
IV
ظهور الدواء في البول
الغانسيكلوفير

الشكل 13.38
طريقة إعطاء واستقلاب الغانسيكلوفير

2. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الدواء وريدياً. ويتوزع في كامل أنحاء الجسم بما فيه السائل الدماغي الشوكي CSF. يطرح في البول عن طريق الرشح الكبي والإفراز الأنبوبي (الشكل 38-13)، ولذلك فهو يتراكم عند مرضى قصور الوظيفة الكلوية (مثل الأسايكلوفير). Valganciclovir هو فاليل إستر Valyl ester لـ Ganciclovir، وله مثل Valcyclovir فعالية حيوية فموية ممتازة لأن الحلمهة السريعة التي تتم في الأمعاء والكبد بعد الإعطاء الفموي تقود للوصول لمستويات عالية منه في البلازما.
3. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن نقص عدلات شديد معتمد على الجرعة. (قد تؤدي المعالجة المشتركة مع Zidovudine أو Azathioprine أو Mycophenolate Mofetil إلى زيادة نقص العدلات.) الغانسايكلوفير مسرطن ومشوه للأجنة عند حيوانات التجربة.
4. **المقاومة:** لقد اكتشفت ذراري مقاومة من الفيروس المضخم للخلايا احتوت على مستويات قليلة من ثلاثي فوسفات الغانسايكلوفير.

F. بنسيكلوفير وفامسيكلوفير Penciclovir and Famciclovir

البنسايكلوفير هو مشتق نيكليوزيدي غوانوزيني لا حلقي، فعال ضد HSV-1 و HSV-2 وVZV، ويطبق فقط بشكل موضعي (الشكل 38-14) ويتعرض للفسفرة الأحادية بواسطة إنزيم Thymidine Kinase الفيروسي، وتكمل الأنظيمات الخلوية تشكيل النيكليوزيد ثلاثي الفوسفات والذي يثبط إنزيم بوليمراز DNA في HSV. ولـ Penciclovir ثلاثي الفوسفات عمر نصفي داخل خلوي أطول بحوالي 20-30 مرة من العمر النصفي لـ Acyclovir ثلاثي الفوسفات. يمتص هذا الدواء بشكل زهيد عند تطبيقه موضعياً ويُحتمل بشكل جيد. تنقص مدة الألم ويعجل الشفاء بمقدار نصف يوم بالمقارنة مع الأشخاص المعالجين بالغفل. أما الفامسايكلوفير فهو مضاهئٌ لاحلقي آخر لـ 2′-ديوكسي غوانوزين، وهو طليعة دوائية تتحول بعد استقلابها إلى Penciclovir فعال. طيفه المضاد للفيروسات مشابه لطيف Ganciclovir ولكنه يعطى فقط لمعالجة أخماج الحلأ النطاقي الحادة. هذا الدواء فعال عند إعطائه عبر الطريق الفموي (الشكل

موضعي
يظهر البنسيكلوفير دون أي تغير في البول
يظهر الفامسيكلوفير دون أي تغير في البول
البنسيكلوفير
الفامسيكلوفير

الشكل 14.38
طريقة إعطاء واستقلاب كل من البنسيكلوفير والفامسيكلوفير.

14-38). تتضمن التأثيرات الجانبية الصداع والغثيان. ولقد أظهرت الدراسات التجريبية على الحيوانات زيادة نسبة حدوث السرطانات الغدية الثديية وحدوث سمية خصوية.

G. فيدارابين Vidarabine (ara-A)

هو واحد من أقوى مضاهئات النيكلوزيد، واسمه الكيميائي (arabinofuranosyl adenine, ara-A, adenine arabinoside)، ولكن سرعان ما استبدل سريرياً بالأسايكلوفير الأكثر فعالية وأماناً منه. وعلى الرغم من فعاليته المضادة لـ HSV-1 و HSV-2 و VZV فإن استعماله ينحصر في علاج التهاب القرنية الحلئي والوقسي Vaccineal Keratitis، وعلاج التهاب القرنية والملتحمة بـ HSV. [ملاحظة: يتوافر هذا الدواء على شكل مرهم عيني فقط.] يتحول مماثل الأدينوزين هذا داخل الخلية إلى مماثل 5'-ثلاثي الفوسفات 5'-Triphosphate Analog (ara-ATP) والذي يثبط تركيب DNA الفيروسي. لقد اكتشف أن بعض ذراري HSV المقاومة لديها أنظيم بوليراز DNA ذو تركيب مغاير.

الدواء	آلية الفعل	الفيروسات أو الأمراض المتأثرة
Acyclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات الأسيكلوفير والذي يثبط أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط - داء المنطقة - الفيروس المضخم للخلايا
Amantadine	تعطيل قناة البروتين M2 الشاردية وقدرتها على تعديل باهاء الحيز داخل الخلوي	الانفلونزا A
Cidofovir	تثبيط أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الفيروس المضخم للخلايا. يستطب فقط في التهاب الشبكية الفيروسي
Famciclovir	مثل آلية البنسيكلوفير	الحلأ البسيط. داء المنطقة
Foscarnet	تثبيط كل من أنظيم بوليمراز الـ DNA الفيروسي وأنظيم الانتساخ العكسي عند موقع ارتباط البيروفوسفات	الفيروس المضخم للخلايا. الحلأ البسيط المعند على الأسيكلوفير. داء المنطقة المعند على الأسيكلوفير
Ganciclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات الغانسيكلوفير	الفيروس المضخم للخلايا
Interferon-α	تحفيز أنظيمات الخلية التي تتدخل في تركيب البروتين الفيروسي	التهاب الكبد B وC. فيروس الحلأ A. الفيروس الحليمومي. غرن كابوزي - ابيضاض الخلايا الشعرة - الابيضاض النقوي المزمن
Lamivudine	تثبيط أنظيمي بوليمراز الـ DNA الفيروسي والانتساخ العكسي	التهاب الكبد B (الحالات المزمنة). فيروس عوز المناعة المكتسب من النمط (1)
Oseltamivir	تثبيط أنظيم النورأميداز الفيروسي	الانفلونزا A
Penciclovir	يستقلب إلى ثلاثي فوسفات البنسيكلوفير والذي يثبط بوليمراز الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط
Ribavirin	يتداخل مع الـ RNA الرسول الفيروسي	حمى لاسا. فيروس الهانتا (المتلازمة الكلوية الحموية النزفية). التهاب الكبد C (الحالات المزمنة مشاركة مع الانترفيرون ألفا). الفيروسات الخلالية التنفسية عند الولدان والأطفال.
Rimantadine	مثل الأمانتادين	الانفلونزا A
Valacyclovir	مثل الأسيكلوفير	الحلأ البسيط. داء المنطقة. الفيروس المضخم للخلايا
Vidarabine	يثبط تركيب الـ DNA الفيروسي	الحلأ البسيط 1و 2داء المنطقة. ينحصر استعمالها في معالجة التهاب القرنية الحلئي عند المرضى المثبطين مناعيا
Zanamivir	يثبط أنظيم النورأميداز الفيروسي	الانفلونزا A

الشكل 15.38

ملخص عن الأدوية المضادة للفيروسات.

H. ترايفلوريدين Trifluridine

هــو مماثــل نكليوزيدي بيريميديني مفلور، ويشــبه بنيوياً إلى حــد بعيد الثايميدين، والفارق الوحيد بينهما هو استبدال مجموعة ميثيل في حلقة البيريميدين في الثايميدين بمجموعة ثلاثي فلوروميثيل. وحالما يتحول الدواء إلى ثلاثي فوسفات فإنه يعتقد بأنه يثبط بشكل تنافسي اندماج الثايميدين ثلاثي الفوسفات مع DNA الفيروسي، ويرتبط بدرجة أقل مع DNA الفيروسي مؤديا إلى تركيب DNA معطوب والذي يجعل الفيروس غــير قادر على التناســخ. إن ترايفلوريدين وحيد الفوســفاتٍ هــو مثبط غير عكوس لإنزيــم thymidine synthase الفيروســي. ويعتــبر هــو عمومــا الدواء المختــار لمعالجة التهــاب الملتحمة والقرنيــة بـ HSV والتهــاب القرنية الظهاري الناكس. ولأن الشــكل ثلاثي الفوســفات من الترايفلوريدين يمكنه أن يندمج إلى درجة ما مع DNA الخلوي فإن الدواء يعتبر ساما جدا إذا ما أعطي بالطريق الجهازي، ولذلك فهو يطبق فقط بشــكل موضعي كمحلول في العين. العمر النصفي 12 دقيقة تقريبا مما يتطلب إعطاء متكررا للدواء. تتضمن التأثيرات الجانبية تخريشــا عابرا للعين ووذمة في الأجفان. يلخص الشكل 38-15 بعض الأدوية المضادة للفيروسات.

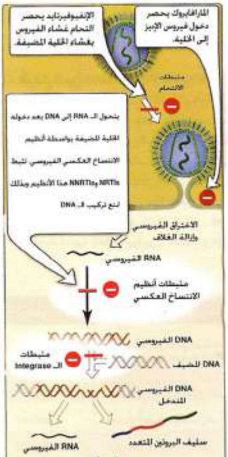
V. نظرة عامة حول معالجة مرض الإيدز

قبيل البدء باســتخدام Zidovudine لعلاج مرض الإيدز عام 1987، كانت معالجة أخماج فيروس عوز المناعة المكتسب تركز على إنقاص نسبة حدوث الأخماج الانتهازية المسؤولة عــن معــدل المراضة والوفيات المرتفع عند مرضى الإيــدز أكثر من تركيزها على تثبيط تكاثــر الفيروس نفســه. أمــا الآن، فقد تم فهــم دورة حياة الفيروس (الشــكل 38-16) وطبق نظام علاجي عالي الفعالية يعتمد على المشاركة بين أدوية تثبط انتساخ الفيروس وتحافظ لدرجة ما على القدرة المناعية للمريض. ويسمى هذا النظام العلاجي بـ HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy (الشكل 38-17). هناك ثلاثة مجموعات من الأدوية المضــادة لانتســاخ الفيروس، كل منها يســتهدف واحــداً أو أكثر مــن العمليات الحيوية الفيروســة؛ وهي: مثبطات إنزيم المنتســخة العكســية للنيكلوتيــد والنيكليوزيد (NRTIs)، ومثبطــات إنزيــم المنتســخة العكســية غــير النيكليوزيــدي (NNRTIs)، ومثبطــات إنزيم البروتيــاز، ومثبطــات الدخــول، ومثبطات إنزيــم Integrase. وتقــود التوصيات الحالية للمعالجة البدئية إعطاء دواءين NRTIs مع دواء من مثبطات البروتياز أو NNRTIs. ويعتمد اختيار المعالجة المشاركة المناسبة على 1) تجنب استعمال دواءين من مشابه النكليوزيد ذاته، 2) تجنب التداخل بين الســمية وخصائص النمط المورثي والشــكلي للفيروس، 3) عوامــل تتعلــق بالمريض كأعراض المــرض ووجود أمراض أخــرى، 4) تأثير التداخلات الدوائية، و 5) سهولة التقيد والالتزام بالنظام العلاجي المعقد. وإن أهداف العلاج هي إيصال تثبيط الانتساخ الفيروسي لذروته، واستعادة الوظيفة المناعية والمحافظة عليها، وإنقاص معدلي المراضة والوفيات المرتبطان بالإيدز، وتحسين نوعية الحياة.

VI. أدوية NRTIs المستعملة لعلاج الإيدز

A. نظرة عامة حول NRTIs

1. **آليــة الفعل:** هي مماثلات للريبوزيــدات الأصلية (النيكليوزيدات والنيكليوتيدات المحتويــة على الريبوز)، والمفتقرة لمجموعة 3- هيدروكســيل. وتفســفر حالما تدخل الخلية بواسطة العديد من الأنظيمات الخلوية إلى المماثل الموافق ثلاثي الفوسفات والذي يندمج بشــكل انتقائي في DNA الفيروس بواســطة إنزيم المنتسخة العكسية. وبســبب غيــاب مجموعــة 3- هيدروكســيل، فلا يتشــكل الرابــط 3-5 ثنائي إســتر الفوسفات بين ثلاثي فوسفات النيكليوزيد وسلسلة DNA الآخذة بالنمو، الأمر الذي يؤدي لتوقف تطاول سلســلة DNA. وعلى الرغم من ضعف ألفة هذه الأدوية لإنزيم بولمــيراز DNA في كثــر مــن الخلايا البشــرية بالمقارنة مع ألفتها لأنظيم الانتســاخ



المارافايروك يحصر دخول فيروس الإيدز إلى الخلية.

الإنفيوفيرتايد يحصر التحام غشاء الفيروس بغشاء الخلية المضيفة.

يتحول الـ RNA إلى DNA بعد دخوله الخلية المضيفة بواسطة أنظيم الانتساخ العكسي الفيروسي. تثبط NRTIs وNNRTIs هذا الأنظيم وبذلك تمنع تركيب الـ DNA

يتفعل أنظيم البروتياز الفيروسي عندما تتبرعم الجسيمات الفيروسية على سطح الخلية المضيفة ويقوم بالتأثير على البروتين المتعدد ليسهل تحوله إلى البروتينات اللازمة لتركيب غلاف الفيروس. وتمنع مثبطات أنظيم البروتياز هذه الخطوة الهامة من أجل نضج الفيروس.

الشكل 16.38

الأدوية المستعملة في الوقاية من الانتساخ.

NRTI= مثبط إنزيم المنتسخة العكسية النيكليوزيدي

NNRTI= مثبط إنزيم المنتسخة العكسية غير النيكليوزيدي.

العكسي الفيروسي، إلا أنه يبدو أن إنزيم بوليمراز DNA الميتوكوندري غاما عرضة لاستهدافه من قبل هذه الأدوية عند وصولها للتراكيز العلاجية.

2. **الحرائك الدوائية:** تطرح هذه الأدوية بشكل رئيسي عبر الكلية وجميعها يتطلب ضبط الجرعة، ما عدا الأباكافير الذي يستقلب بواسطة ديهيدروجيناز الكحول وترانسفيراز الغلوكورونيل. كما أن ضبط الجرعة ضروري عندما تنخفض تصفية الكرياتينين إلى ما دون 50 مل/د.

3. **التأثيرات الضائرة:** يعتقد أن سبب الكثير من الانسمامات الحاصلة عند المعالجة بأدوية NRITs هو تثبيط إنزيم بوليمراز DNA الميتوكوندري في أنسجة معينة. وكقاعدة عامة، فإن مركبات dideoxynucleosidases مثل zalcitabine و didanosine و stavudine لها ألفة أكبر لإنزيم بوليمراز DNA الميتوكوندري وتؤدي إلى مثل انسمامات مثل اعتلال الأعصاب المحيطية والتهاب البنكرياس وزيادة شحم الجسم. يجب الحذر عند إعطاء أكثر من دواء واحد من هذه المجموعة خوفا من حصول سميات مشتركة Overlapping Toxicities. وتترافق كل أدوية NRTIs عدا Lamivudine وAbacavir مع إمكانية حدوث سمية كبدية مميتة تتضمن حدوث حماض لبني وضخامة كبدية وتشحم كبدي.

4. **التداخلات الدوائية:** نظراً لكون إطراح هذه الأدوية كلوياً فليس هناك الكثير من التداخلات الدوائية ما عدا مع الزايدوفيودين والتينوفوفير (انظر أدناه).

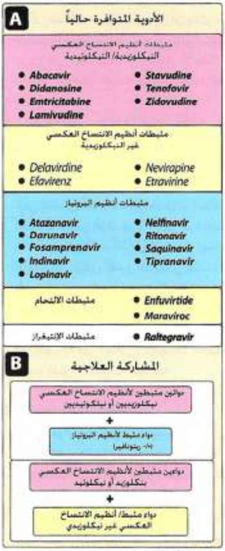
5. **المقاومة:** إن حدوث المقاومة تجاه أدوية NRTIs معروف جيداً، وإن الطفرات الأكثر شيوعا هي طفرة الكودون الفيروسي 184 التي تمنح الفيروس مقاومة عالية نحو اللاميفيودين، ولكن الأهم من ذلك أنها تستعيد الحساسية نحو الزايدوفيودين والتينوفوفير. يمكن أن تحدث مقاومة متصالبة ومعاكسة تأثير بين أدوية من نفس المجموعة (ثايميدين، سايتوزين، غوانوزين، أدينوزين) ولذلك يمنع استعمال أدوية من نفس المجموعة في نفس الوقت (مثلا، زايدوفيودين وستافيودين).

B. زايدوفيودين Zidovudine (AZT)

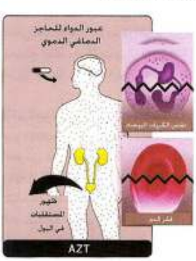
تم اعتماده في عام 1987، وهو أول دواء لعلاج الخمج بـ HIV، وهو مماثل للبيريميدين 3'- azido-3'- deoxythymidine ويعرف باسم Zidovudine. يستخدم لعلاج الأطفال والبالغين وللوقاية من انتقال الخمج إلى الجنين أثناء الحمل عند الحوامل المصابات. كما ويوصى به كمعالجة وقائية عند الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بخمج HIV. يمتص الدواء بشكل جيد بعد إعطائه عن طريق الفم، وإذا أخذ مع الطعام فإن تراكيز الذروة peak levels ستكون منخفضة مع العلم بأن المقدار الكلي للدواء الممتص لا يتأثر. ويعتبر عبوره للحاجز الدماغي الدموي ممتاز. للدواء عمر نصفي يقدر بحوالي الساعة، أما العمر النصفي داخل الخلوي فهو ثلاث ساعات تقريبا. يقترن القسم الأعظم من الدواء مع الحمض الغلوكوروني في الكبد ومن ثم يطرح في البول (الشكل 38-18). إن هذا الدواء سام لنقي العظم على الرغم مما يبدو عليه من النوعية. كما يحدث الصداع بشكل شائع. تتعزز سمية (AZT) عندما ينخفض اقترانه بالحمض الغلوكوروني وذلك عند مشاركته مع أدوية مثل: Probenecid و Acetaminophen و Lorazepam وIndomethacine و Cimetidine. يجب أن نتجنب إعطاءها أو نعطيها بحذر عند المرضى المعالجين بالـ AZT. ويجب ألا يعطى Stavudine وRibavirin مع AZT وذلك لأنهما يتفعلان بواسطة نفس السبيل داخل الخلوي الذي يتفعل به AZT.

C. ستافيودين Stavudine (d4t)

وهو مضاهئٌ للثايميدين Thymidine Analog، ويوجد رابط مضاعف بين ذرتي الكربون 2َ و 3َ في جزئ السكر. إنه مثبط قوي ل إنزيمات خلوية مثل بوليمراز DNA من نوع β و γ وبالتالي يؤدي إلى إنقاص تركيب DNA في الجسيمات الميتوكوندرية، مسببا السمية. يمتص الدواء بشكل كامل تقريبا

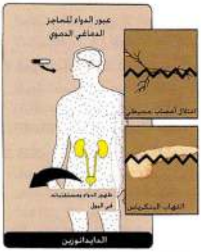

A
الأدوية المتوافرة حالياً
مثبطات أنظيم الانتساخ العكسي النيكلوزيدية/ النيكلوتيدية
Abacavir
Didanosine
Emtricitabine
Lamivudine
Stavudine
Tenofovir
Zidovudine
مثبطات أنظيم الانتساخ العكسي غير النيكلوزيدية
Delavirdine
Efavirenz
Nevirapine
Etravirine
مثبطات أنظيم البروتياز
Atazanavir
Darunavir
Fosamprenavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Tipranavir
مثبطات الالتحام
Enfuvirtide
Maraviroc
مثبطات الإنتيغراز
Raltegravir
B
المشاركة العلاجية
دوائين مثبطين لأنظيم الانتساخ العكسي نيكلوزيديين أو نيكلوتيديين
+
دواء مثبط لأنظيم البروتياز +/- ريتونافير
دوائين مثبطين لأنظيم الانتساخ العكسي نكلوزيد أو نيكلوتيد
+
دواء مثبط/ أنظيم الانتساخ العكسي غير نيكلوزيدي

الشكل 17.38
المعالجة عالية الفعالية (HAART) المضادة للفيروسات القهقرية.


عبور الدواء للحاجز الدماغي الدموي
نقص الكريات البيضاء
فقر الدم
ظهور المستقلبات في البول
AZT

الشكل 18.38
طريقة إعطاء واستقلاب والتأثيرات الجانبية السمية للزايدوفيودين (AZT).

عند إعطائه عبر الفم دون أن يتأثر بوجود الطعام. كما يعبر الحاجز الدماغي الدموي. ويطرح حوالي نصف الدواء الأصلي في البول. ويؤثر سوء الوظيفة الكلوية سلباً على تصفيته. إن اعتلال الأعصاب المحيطية هو الانسمام السريري الأكثر شيوعاً إلى جانب زيادة شحوم الجسم وفرط شحوم الدم.


عبور الدواء للحاجز الدماغي الدموي
اعتلال أعصاب محيطي
ظهور الدواء ومستقلباته في البول
التهاب البنكرياس
الدايدانوزين

الشكل 19.38
طريقة إعطاء واستقلاب والتأثيرات الجانبية السمية للدايدانوسين.

D. دايدانوسين Didanosine (ddI)

dideoxyinosin أو ddI هو الدواء الثاني المستعمل في معالجة الخمج بـ HIV-1، وهو يفتقر لمجموعتي 5' و 3' هيدروكسيل. عقب دخوله الخلية المضيفة يتحول ddI حيوياً إلى ثلاثي فوسفات دايديوكسي أدينوزين (ddATP) من خلال سلسلة من التفاعلات التي تتضمن فسفرة ddI وبعد ذلك إضافة جذر أميني إلى dideoxyadenosine أحادي الفوسفات ومن ثم فسفرة الأخير مرة ثانية. ومثل AZT، يندمج ddATP الناتج في سلسلة DNA مسبباً إيقاف تطاول السلسلة. وبسبب عدم استقراره في الوسط الحمضي، فإن الامتصاص يكون أفضل ما يمكن عندما يعطى في الصيام. يعبر الدواء إلى السائل الدماغي الشوكي ولكن بشكل أقل من AZT. يظهر حوالي 55% من الدواء الأصلي في البول (الشكل 38-19). الانسمام بالدواء يتظاهر بشكل رئيسي بحدوث التهاب بنكرياس قد يكون مميتاً ويتطلب مراقبة الأميلاز المصلي. أما الانسمام الذي يحد من للجرعة فهو اعتلال الأعصاب المحيطي، ولا ينصح بإعطاء Zalcitabine معه لأنه يسبب نفس التأثيرات الجانبية.

E. تينوفوفير Tenofovir

هو أول دواء مضاهئ للنيكليوتيد استعمل في معالجة مرضى الإيدز. وتركيبه: acyclic nucleoside phosphate analog of adenosine -5'-mono fhosphate. يتحول بواسطة الإنزيمات الخلوية إلى ثنائي الفوسفات الذي يثبط إنزيم المنتسخة العكسية لفيروس HIV. ومع أنه تحدث المقاومة المتصالبة مع أدوية NRTIs الأخرى إلا أن بعض الذراري المقاومة لـ AZT تستجيب لهذا الدواء. يجب أن يعطى Tenofovir مع الطعام لأن ذلك يزيد توافره الحيوي. عمره النصفي طويل مما يسمح بجرعة يومية واحدة. يطرح الدواء عن طريق الرشح الكبي والإفراز الفعال ومعظمه لا يخضع لأي تغير. يجب مراقبة كرياتينين المصل بشكل مستمر، ويجب ضبط الجرعة في القصور الكلوي. تحدث الشكايات الهضمية بشكل متكرر وتتضمن: الغثيان والإقياء والإسهال (الشكل 38-21). إن Tenofovir هو NRTI الوحيد الذي يسبب تداخلات دوائية مهمة، حيث إذا أعطي مع ddI فإنه يزيد تراكيزه إلى درجة تتطلب تخفيض جرعة ddI، إلا أنه لم يعد ينصح بالمشاركة بينهما. Tenofovir ينقص تراكيز Atazanavir الفعالة مما يتطلب تعزيز جرعة هذا الأخير بـ Ritonavir (ص 452).

عبور الدواء للحاجز الدماغي الدموي
اضطرابات هضمية
ظهور الدواء ومستقلباته في البول
Tenofovir

الشكل 20.38
طريقة إعطاء واستقلاب والتأثيرات الضائرة السمية للتينوفوفير.

F. لاميفيودين Lamivudine (3TC)

هو (2'-deoxy-3'-thiacytidine; 3TC) يستخدم في معالجة HIV بالمشاركة مع AZT مع الحرص على عدم مشاركته مع مشابهات السايتوزين الأخرى بسبب تعاكس التأثير بينهما. إنه يعمل على إيقاف تركيب السلسلة الطليعية لـ DNA الفيروسي ويثبط إنزيم المنتسخة العكسية لكل من HIV و HBV، دون أن يكون له أي تأثير على تركيب DNA في الجسيمات الكوندرية أو على الخلايا السليفة في نقي العظم. وله توافر حيوي جيد عند إعطائه فموياً، ويعتمد في إطراحه على الكليتين. كما أن تحمله جيد.

G. إيمتريسيتابين Emtricitabine

هو مشتق فلوري لـ Lamivudine، يثبط إنزيم المنتسخة العكسية لفيروسي HIV و HBV.

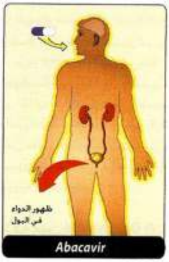
ولقد تبين في إحدى التجارب السريرية الصغيرة أن فعاليته تماثل على الأقل فعالية Lamivudine في علاج مرضى HIV. وهو دواء فعال فمويا، توافره الحيوي الوسطي 93%. عمره النصفي في البلازما 10 ساعات وداخل الخلايا 39 ساعة، ويطرح بشكل رئيسي في البول دون أي تغير. وهو لا يؤثر على إنزيمات جملة CYP450، وليس له أية تداخلات دوائية هامة. من أشيع تأثيراته الجانبية الصداع والإسهال والقيء والطفح. يسبب هذا الدواء فرط تصبغ في الراحتين والأخمصين، وقد يترافق مع حدوث حماض لبني، وتشحم كبد، وضخامة كبدية. قد يسبب سحب الدواء عند مرضى الإيدز تفاقما في حالة التهاب الكبد.

H. زالسيتابين Zalcitabine (ddc)

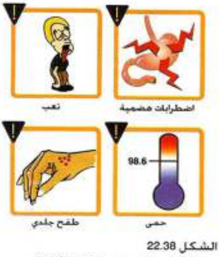
هو أول مشابه للسايتوزين تم تطويره، ولكنه سحب من الأسواق بسبب سميته الشديدة.

I. أباكافير Abacavir

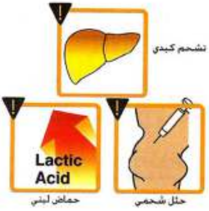
هو مضاهئ للغوانوزين. قد يكون له مقاومة متصالبة مع ذرارٍ مقاومة لـ AZT و 3TC. يمتص هذا الدواء بشكل جيد عن طريق الفم، وتظهر مستقلباته في البول (الشكل 38-21). ويستقلب معظم الدواء عبر تفاعلات غير معتمدة على جملة السيتوكروم P450. ولقد اكتشفت له مشتقات لحمض الكاربوكسيلي وأخرى مقترنة بالحمض الغلوكوروني. من التأثيرات الجانبية الشائعة الاضطرابات الهضمية والصداع والدوخة. يحدث عند حوالي 5% من المرضى ارتكاس فرط حساسية يتظاهر بحمى دوائية وواحد أو أكثر من الأعراض التالية: طفح، أعراض هضمية، وضائقة تنفسية (الشكل 38-22). ويجب أن لا يعاد إعطاء الدواء للأشخاص الذين تحسسوا عليه سابقاً خوفاً من تطور ارتكاس تحسسي شديد وسريع الظهور قد يؤدي إلى الموت، هناك اختبار مورثي لـ HLA اعتمد حديثا من أجل كشف المرضى الذين يحتمل أن يحدث لديهم هذا الارتكاس. الشكل 38-23 يظهر بعض الارتكاسات الضائرة الشائعة لماثلات النكليوزيد.



الشكل 21.38
طريقة إعطاء ومصير الأباكافير.



الشكل 22.38
تفاعلات فرط الحساسية تجاه الأباكافير.



الشكل 23.38
بعض التأثيرات الضائرة لمشابهات النكليوزيد.

VII. أدوية NNRTIs المستعملة في علاج الإيدز

Nonucleoside reverse transcriptase inhibitors هي مثبطات غير تنافسية ذات انتقائية عالية لإنزيم المنتسخة العكسية لفيروس HIV-1، فهي ترتبط مع الإنزيم في موقع قريب من الموقع الفعال فيه، فتحفز على حدوث تغيرات ترتيبية تؤدي إلى تثبيط الإنزيم. وهي لا تحتاج للتفعيل من قبل الإنزيمات الخلوية. ومن ميزاتها الرئيسية عدم تأثيرها على العناصر المكونة للدم عند المضيف وعدم حدوث مقاومة متصالبة مع أدوية NRTIs. لهذه المجموعة من الأدوية خصائص مشتركة مثل حدوث مقاومة متصالبة مع بعضها، وتداخلات دوائية، وكثرة حدوث الارتكاسات التحسسية بما فيها الطفح.

A. نيفيرابين Nevirapine (NVP)

يستخدم هذا الدواء بالمشاركة مع الأدوية الأخرى لعلاج أخماج HIV-1 عند الأطفال والبالغين. ونظراً لسميته الكبدية الشديدة فيجب ألا يُبتدأ به عندما يكون تعداد الخلايا التائية +CD4 أكثر من 250 خلية/ملم^3 عند النساء أو 400 خلية/ملم^3 عند الرجال. يمتص الدواء بشكل جيدٍ عن طريق الفم ولا يتأثر امتصاصه بوجود الطعام أو مضادات الحموضة، ونظراً لولعه بالدسم فإنه ينتقل إلى الجنين وحليب الأم ويتوزع بشكل كبير في الأنسجة بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي. إطراح

هـذا الـدواء معتمد على اسـتقلابه، حيث يتم إطراح القسـم الأعظـم منه في البول على شـكل مسـتقلبات هيدروكسـيلية مقترنـة بالحمـض الغلوكوروني (الشـكل 38-24). يزيد Nevirapine من اسـتقلاب العديد من الأدوية مثل مانعات الحمل الفموية والكيتوكونـازول والميثادون والميترونيدازول والكوينيدين والثيوفيللين والوارفارين. إن أكثـر التأثيرات الجانبية مشـاهدة هـي الطفح، الحرارة، الصـداع، ارتفاع إنزيمات الترانس أميناز المصلية، وسمية كبدية مميتة. وتحدث أحياناً تأثيرات جلدية شديدة تتضمن متلازمةٍ سـتيفن جونسـن وانحلال البشـرة النخري السـام. ومن هنا من الضـروري جـداً معايرة الجرعة (أو إنقاصها) كل أسـبوعين للحد من الارتكاسـات البشروية الخطيرة.

B. ديلافيردين Delavirdine (DLV)

لم يخضـع هـذا الـدواء للتجارب السـريرية المكثفة كمـا خضع لهـا النيفيرابين ولا ينصح باسـتخدامه كدواء بديل حسـب إرشـادات إدارة الخدمات الصحية والبشرية الأمريكيـة. يمتـص هـذا الدواء بسـرعة عنـد إعطائه عـبر الفم ولا يتأثـر بوجود الطعـام، ويسـتقلب بشـكل كبير، وتطـرح كميات صغـيرة جداً من الـدواء الأصلي، ويتقاسـم إطراحه الطريقان البولي والبرازي. إنه يثبط الاسـتقلاب الدوائي المعتمد علـى السـايتوكروم P450 بما في ذلك الجملة التي تسـتقلب مثبطات البروتياز. يزيد الفلوكسيتين والكيتوكونازول من المستويات المصلية لهذا الدواء على عكس الفينيتوين والفينوباربيتال والكاربامازيبين التي تنقص تراكيزه بشـكل كبير. الطفح هو التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً.

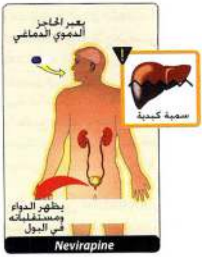
C. إيفافيرينز Efavirenz (EFV)

تؤدي المعالجة به إلى زيادة عدد الخلايا +CD4 وإنقاص الحمل الفيروسي بشكل أفضل من المعالجة التي تضم مثبطات البروتياز مع أدوية NRTIs، وهو لذلك الدواء NNRTI المفضل حسـب إرشـادات إدارة الخدمات الصحية والبشـرية الأمريكية. يتوزع هذا الدواء بشكل جيد عقب إعطائه فموياً، بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي (الشكل 38-25)، ويعزز تناول وجبة غنية بالدسم معه من توافره الحيوي. يرتبط معظم الدواء (99%) ببروتينات البلازما عند وصوله للمسـتويات العلاجية. ويعطى لمرة واحدة في اليوم بسبب نصف عمره الحيوي الطويل والبالغ 40 ساعة. يستقلب هذا الدواء بشكل كبير إلى أشكال غير فعالة. يحفز Efavirenz جملة السيتوكروم P450 بشكل قوي مما قد ينقص تراكيز أدوية تستقلب بواسطة هذه الجملة. معظم التأثيرات الجانبية هي تأثـيرات عصبية مركزية يتحملها المريض كحدوث الدوخة والصداع وأحلام اليقظة وفقد التركيز (الشكل 38-26). ويقدر بأن حوالي نصف المرضى يعانون من التأثيرات المذكورة سـابقاً والتي تتراجع بعد عدة أسـابيع. أما الاندفاعات فهي التأثير الشائع الآخر ويحدث بنسـبة 25%. تعتبر الارتكاسـات التحسسية الشديدة، والمهددة للحياة من الأمور النادرة. ويمنع إعطاء هذا الدواء للمرأة الحامل.

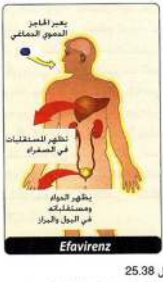
انظر الصفحة 455 للاطلاع على Entravirine دواء الجيل الثاني من NNRTI.

VIII. مثبطات إنزيم بروتياز الـ HIV

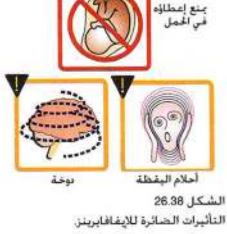
لقد غيرت هذه الأدوية من السـير المدمر لمرض الإيدز. فخلال سـنة من البدء بالعلاج بهـا في عـام 1995 حصـل انخفاض في عدد وفيـات الأيدز في الولايـات المتحدة ومن ثم استقرت المنحنيات عند أعداد معينة (الشكل 38-27).



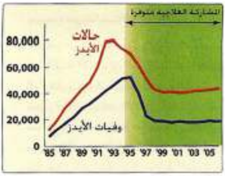
الشكل 38.24
طرق إعطاء واستقلاب وسمية النيفايرابين.


يعبر الحاجز الدموي الدماغي
تظهر المستقلبات في الصفراء
يظهر الدواء ومستقلباته في البول والبراز
Efavirenz

الشكل 38.25
طرق إعطاء واستقلاب الايفافايرينز.



الشكل 38.26
التأثيرات الضائرة للايفافايرينز.



الشكل 27.38
عدد حالات ووفيات الايدز في الولايات المتحدة. الخلفية الخضراء تشير إلى السنوات التي دخلت فيها المشاركة العلاجية ضد الفيروسات القهقرية إلى الاستعمال الشائع.

A. نظرة عامة

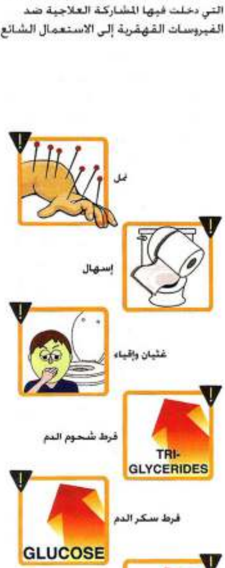
إن لهذه الأدوية الفعالة ميزات مشتركة تميز خصائصها الدوائية.

1. **آليـــة الفعـــل**: جميع الأدوية في هــذه المجموعة من المثبطات العكسـية لإنزيم HIV Aspartyl Protease – وهو الإنزيم الفيروســي المسؤول عن انشطار البروتين المتعدد الفيروســي إلى عدد من الإنزيمات الأساسـية (إنزيم المتنسخة العكسية Reverse Transcriptase، البروتياز و integrase) وإلى العديد من البروتينات البنيوية. تبدي مثبطـات إنزيم البروتياز ألفـة لإنزيمات فيروســي HIV-1 و HIV-2 أكبر بألف مرة علـى الأقل مما تبديه تجاه الإنزيمات البشـرية المقابلة مثـل الرينين و Cathepsin E/D، وهذا ما يشير لسميتها الانتقائية. ويؤدي التثبيط إلى توقف إنضاج الجزيئات الفيروسية وبالتالي إنتاج جسيمات فيروسية Virions غير قادرة على الإخماج. وقد أدت معالجة Antiretroviral Naive Patients (وهو مصطلح يشـير إلى المرضى الذين لم يتلقـوا أي معالجـة للإيدز) بدواء واحد من مثبطـات إنزيم البروتياز ودواءين من مجموعة NRITs حسـب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والبشرية الأمريكية إلى تخفيض الحمل الفيروسي البلازمي إلى مستويات قليلة جداً (صعبة الكشف) عند 60 إلى 95% من المرضى. إن فشل المعالجة تحت هذه الظروف هو على الأغلب نتيجة عدم التزام المريض بالمعالجة.

2. **الحرائـك الدوائية**: إن التوافر الحيوي لمعظـم مثبطات أنظيم البروتياز ضعيف. إن تنـاول وجبة غنية بالدسـم يزيد مـن التوافر الحيوي لبعض هــذه الأدوية مثل Nelfinavir و Saquinavir بينما ينقص تناول الأخيرة (الوجبة الدسمة) من التوافر الحيـوي لأدويـة أخرى مثل Indinavir وقد لا يؤثـر على بعضها الآخر. وتعتبر جميع مثبطـات البروتياز ركائز لأنظيمات CYP3A4 من جملة السـيتوكروم P450 كما هو الحال مع مثبطات البروتياز البشـرية والتي تسـتقلب بواسـطة أنظيمات أخرى في جملة P450. تسـتقلب هذه الأدوية بشـكل كبير، ولذا فإن كميـات قليلة من الدواء الأصلـي تطرح في البـول دون تغيير. لا حاجة لتعديل الجرعة عند وجود اضطراب في الوظيفـة الكلويـة. يتأثر توزع هذه الأدوية بحقيقة أنها تشـكل ركيزة أساسـية للبروتين السـكري P الموجود في مضخة تعمل على إخراج العديد من الأدوية، ومن هنـا يتحـدد دخولها إلى الدماغ بسـبب وجود هــذه المضخة في الخلايـا البطانية للشعيرات الدموية الدماغية ترتبط جميع هذه الأدوية ببروتينات البلازما وخاصة ألفا-1 Glycoprotein الحمضي، ولهذا أهمية سريرية لأن مستويات البروتين الأخير تزداد كاستجابة للرضوض والجراحة.

3. **التأثيرات الضائرة**: من التأثيرات الشـائعة: تشـوش الحس (خدر ونمل) غثيان، قـيء وإسـهال (الشـكل 38-28). وقد يحصل اضطراب في اسـتقلاب السـكريات والدسـم مثل حـدوث الداء السـكري وارتفـاع غلسـريدات الـدم الثلاثية وفرط كولسـترول الدم. يـؤدي الإعطاء الطويـل الأمد إلى إعادة توزع الدسـم فتتراجع السماكة الشحمية للأطراف وتزداد في البطن وعند قاعدة العنق في الخلف (حدبة الجاموس؛ الشـكل 38-29) ويتضخم الثديان. وقد تكشف هذه التغيرات الفيزيائية المريض بأنه مصاب بالإيدز.

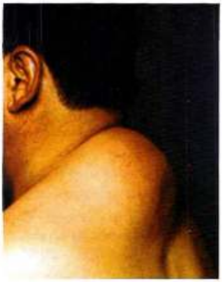
4. **التداخـلات الدوائيـة**: هي من المشـاكل الشـائعة عند المعالجـة بمثبطات إنزيم البروتياز وذلك لأنها ليسـت فقط ركائز لأنظيمـات CYP وإنما هي أيضاً مثبطات لها ويتراوح تأثيرها المثبط بين Ritonavir الأكثر تثبيطاً و Saquinavir الأقل تثبيطاً، ولذا يشـيع حـدوث التداخلات الدوائية، وإن الأدوية التي تعتمد على الاسـتقلاب لإيقاف فعلها قد تتراكم إلى مستويات سمية. ومن الأمثلة على التداخلات الدوائية الخطيرة لأدوية يمنع استعمالها مع مثبطات البروتياز: انحلال العضلات المخططة



الشكل 28.38
بعض التأثيرات الجانبية لمثبطات بروتياز HIV.

بسبب سيمفاستاتين أو لوفاستاتين، زيادة التسكين من ميدازولام وتريازولام، النزف من الوارفارين والتثبيط التنفسي من فينتانيل (الشكل 38-30). التداخلات الدوائية الأخرى التي تتطلب تعديل الجرعة والحذر أثناء الاستعمال تتضمن الوارفارين والسيلدينافيل والفينيتوين (الشكل 38-31). بالإضافة لذلك، يمكن لمحفزات إنزيمات CYP أن تسبب نقص التراكيز البلازمية لأنظيم البروتياز إلى مستويات منخفضة مؤدية إلى فشل المعالجة. ومن هنا يجب تجنب إعطاء أدوية مثل ريفامبين، الباربيتورات وكاربامازيبين. يجب أن يبدي الطبيب انتباهاً كبيراً لمثل هذه التداخلات الدوائية المؤذية والخطيرة.

5. **المقاومة:** تحدث المقاومة نتيجة التراكم التدريجي للطفرات في مورثة البروتيناز. تؤدي الطفرات الأولية إلى إنقاص قدرة الفيروس على الانتساخ، ولكن مع تراكم الطفرات تظهر جسيمات فيروسية مقاومة بشكل كبير جداً. تؤدي التراكيز القليلة لظهور سريع للذراري المقاومة.



الشكل 29.38
تراكم الشحوم عند قاعدة الرقبة لدى مريض يعالج بدواء مثبط لأنظيم البروتياز.

B. ريتونافير Ritonavir (RTV)

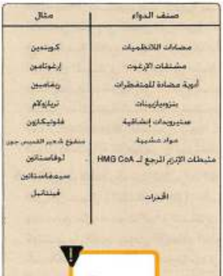
هذا الدواء لم يعد يستعمل كمثبط بروتياز مفرد، وإنما يستعمل كمعزز أو محسن للحرائك الدوائية لمثبطات البروتياز الأخرى. وهو مثبط قوي لـ CYP3A، وإن إعطاءه مع ritanovir (بجرعات منخفضة) تزيد التوافر الحيوي لهذا الأخير مما يسمح بالمباعدة بين الجرعات. إن مستويات Cmin الأعلى لمثبط البروتياز الذي تم تعزيزه تساعد أيضاً في منع تطور المقاومة. وبالتالي فإن مثبط البروتياز الذي تم تعزيزه هو الدواء المفضل في الإرشادات العلاجية لإدارة الخدمات الصحية والبشرية الأمريكية. يستقلب الدواء ويطرح بشكل رئيسي عبر الطريق الصفراوي. عمره النصفي حوالي 3-5 ساعات. يسبب هذا الدواء تداخلات دوائية كثيرة لأنه يثبط جملة السيتوكروم P450. كما يحفز هذا الدواء استقلابه بشكل ذاتي. من أكثر التأثيرات شيوعاً: الغثيان والقيء والإسهال والتنميل.

C. ساكوينافير Saquinavir (SQV)

يعطى مع جرعة منخفضة من Ritonavir بهدف زيادة توافره الحيوي، والذي يزيد أيضاً عند تناوله مع وجبة غنية بالدسم. يطرح بشكل رئيسي بواسطة استقلابه عبر الطريق الصفراوي. ويجب إعطائه عدة مرات في اليوم لأن عمره النصفي هو 7-12 ساعة. ويجب قدر الإمكان أن نتجنب إعطاء الأدوية التي تزيد استقلابه مثل: ريفامبين، ريفابوتين، نيفيرابين وإيفافيرينز. من أشيع التأثيرات الجانبية: الصداع، التعب، الإسهال، الغثيان. اضطرابات معدية ومعوية أخرى. لقد لوحظت زيادة مستويات إنزيمات الترانس أميناز المصلية وخاصة عند مرضى التهاب الكبد B أو C.

D. إندينافير Indinavir (IDV)

يمتص بشكل جيد عند إعطائه فموياً، وهو أقل أدوية هذه المجموعة ارتباطاً بالبروتين (60%). تعتبر حموضة المعدة من الشروط الهامة لحدوث الامتصاص والذي ينقص عند أخذ الدواء مع الوجبات، ولكن يسمح بأخذ وجبة خفيفة قليلة الدسم معه. يتغلب Ritonavir على هذه المشكلة، وقد يسمح بنظام جرعة تؤخذ مرتين في اليوم. يعتمد في إطراحه على الاستقلاب والتصفية الكبدية، ولذلك يجب أن تخفض الجرعة عند وجود قصور كبدي. وللدواء عمر نصفي هو الأقصر بالمقارنة مع مجموعته ويقدر بـ 1.8 ساعة. يُحتمل الدواء بشكل جيد لكن مع حدوث الاضطرابات المعدية المعوية والصداع المعتاد. يسبب هذا الدواء بشكل خاص حصيات كلوية وفرط بيلوروبين الدم، ومن هنا فإن الإماهة الكافية مهم لإنقاص الإصابة بداء الحصيات الكلوية، فعلى المريض أن يشرب 1.5 ليتر من الماء على الأقل كل يوم. يعد عود توزع الدسم من



صنف الدواء	مثال
مضادات اللانظميات	كوينيدين
مشتقات الإرغوت	إرغوتامين
أدوية مضادة للمتفطرات	ريفامبين
بنزوديازيبينات	تريازولام
ستيروئيدات إنشاقية	فلوتيكازون
مواد عشبية	منقوع شعير القديس جون
مثبطات الإنزيم المرجع لـ HMG CoA	لوفاستاتين سيمفاستاتين
المخدرات	فينتانيل

مضاد استطباب
مثبطات إنزيم البروتياز

الشكل 30.38
مجموعة الأدوية التي لا يستطب إعطاؤها مع مثبطات إنزيم البروتياز.

المشاكل المزعجة عند تناول هذا الدواء.

E. نيلفينافير Nelfinavir (NFV)

هو مثبط غير ببتيدي لإنزيم البروتياز. ويمتص بشكل جيد ولا يحتاج لشروط صارمة فيما يتعلق بتناول الطعام والسوائل، فغالبا ما يعطى هذا الدواء مع الطعام. يخضع نيلفينافير للاستقلاب بواسطة إنزيمات CYP. ينتج المستقلب الرئيسي للدواء عبر إنزيم CYP2C19، ولهذا المستقلب تأثير مكافئ للدواء الأصلي ولكنه يبلغ فقط %40 من المستويات المصلية للدواء الأصلي. نيلفينافير هو مثبط البروتياز الوحيد الذي لا يمكن تعزيز تأثيره بالريتونافير لأنه لا يستقلب بشكل كبير بواسطة CYP3A. العمر النصفي للدواء 5 ساعات. أشيع تأثيراته الجانبية هي الإسهالات والتي يمكن السيطرة عليها بإعطاء Loperamide. ومثل بقية أدوية مجموعته، يثبط Nelfinavir استقلاب العديد من الأدوية مما يتطلب تغيرات في جرعة بعضها أو منع مشاركتها معه.

F. فوسامبرينافير Fosamprenavir (fAPV)

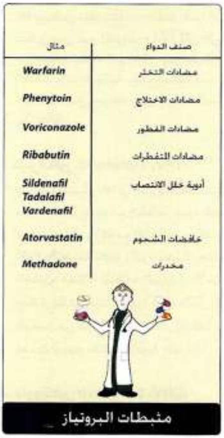
هو طليعة دوائية تستقلب إلى amprenavir بعد الإعطاء الفموي. وله عمر نصفي بلازمي طويل يسمح بإعطاء الجرعة كل يومين، كما أن إعطاءه مع الريتونافير يزيد مستوياته البلازمية وينقص الجرعة اليومية الكلية. الفوسامبريتافير والريتونافير الذي يعززه هما من أفضل مثبطات البروتياز حسب إرشادات إدارة الخدمات الصحية والإنسانية الأمريكية. من تأثيراته الجانبية الشائعة: الغثيان، القيء، الإسهال، التعب، شواش الحس والصداع. وكبقية أفراد مجموعته يستطيع هذا الدواء أن يثبط استقلاب أدوية أخرى مما يؤدي إلى ضرورة تعديل جرعتها أو منع إعطائها معه.

G. لوبينافير Lopinavir (LPVr)

وهو مماثل للببتيد من مثبطات إنزيم البروتياز. وهو مثبط بروتياز مفضل استناداً إلى إدارة الخدمات الصحية والإنسانية الأمريكية. وله توافر حيوي ضعيف جداً ولكنه يتعزز بوجود جرعة قليلة من Ritonavir في مستحضره الصيدلاني. [ملاحظة: المركب الوحيد المتوفر في الولايات المتحدة يعرف باسم Lopinavir.] الاضطرابات الهضمية وفرط الشحوم الثلاثية في الدم هما التأثيران الضائران الأكثر شيوعا لهذا الدواء إلى جانب التاثيرات الأخرى المتعلقة بكونه مثبطا للبروتياز. وكباقي أفراد مجموعته الدوائية يمكن لهذا الدواء أن يثبط استقلاب أدوية أخرى مما يتطلب تعديل جرعتها أو منع استخدامها معه. يجب أن نتجنب إعطاء المحفزات الإنزيمية وكذلك نقيع شعير القديس جون لأنهما ينقصان التراكيز البلازمية للدواء. يحتوي المحلول الفموي على الكحول ومن هنا قد يسبب إعطاء ديسولفيرام أو الميترونيدازول معه تأثيرات غير مرغوبة.

H. آتازانافير Atazanavir (ATV)

إنه يثبط بروتياز HIV، مع أنه بعيد بنيوياً عن مثبطات إنزيم البروتياز الأخرى. وبالمشاركة مع الريتونافير فإنهما مثبطا البروتياز الوحيدان اللذان يعطيان بجرعة وحيدة يومياً. يمتص بشكل جيد عن طريق الفم، ويزيد تناول الطعام من امتصاصه وتوافره الحيوي. يرتبط قسم كبير من الدواء ببروتينات البلازما (%86) ويستقلب بواسطة التحول الحيوي المحفز بإنزيم CYP3A4. يطرح بشكل رئيسي عبر الصفراء، ومع أن عمره النصفي يقدر بحوالي 7 ساعات، فإنه يعطى لمرة واحدة في اليوم. والدواء مثبط تنافسي لإنزيم الغلوكورونيل ترانسفيراز، ولهذا فإن فرط بيليروبين الدم السليم واليرقان من التأثيرات الجانبية المعروفة. يطيل الأتازانافير من الفترة



صنف الدواء	مثال
مضادات التخثر	*Warfarin*
مضادات الاختلاج	*Phenytoin*
مضادات الفطور	*Voriconazole*
مضادات المتفطرات	*Ribabutin*
أدوية خلل الانتصاب	*Sildenafil* *Tadalafil* *Vardenafil*
خافضات الشحوم	*Atorvastatin*
مخدرات	*Methadone*

مثبطات البروتياز

الشكل 31.38
الأدوية التي تتطلب تعديل الجرعة أو الحذر أثناء استعمالها مع أي مثبط للبروتياز.

PR ويبطئ نظم القلب. ينقص هذا الدواء من خطر حدوث فرط شحميات الدم، ولكن من غير المعروف ما إذا كان أقل إحداثا لمقاومة الإنسولين والحثل الشحمي من بقية مثبطات البروتياز. وهو مثبط قوي لجملة CYP3A4 ومسؤول عن الكثير من التداخلات الدوائية. يمنع إعطاء هذا الدواء مع مثبطات مضخة البروتون، وتجب المباعدة بين جرعته وبين جرعة حاصرات H2 ومضادات الحموضة بمدة 12 ساعة على الأقل.

I. تيبرانافير Tipranavir (TPV)

يثبط بروتياز HIV في الفيروسات التي تقاوم مثبطات البروتياز الأخرى، يمتص جيداً عندما يؤخذ مع الطعام، عمره النصفي ست ساعات، ويجب أن يؤخذ مرتين في اليوم بالمشاركة مع الريتانوفير. كما أن له تأثيراً فريداً حيث يحث السايتوكروم P450 بالإضافة لكونه ركيزة بحيث يختلف عن مثبطات البروتياز الأخرى. التاثيرات الجانبية مماثلة لمثبطات البروتياز الأخرى ما عدا إمكانية حدوث التهاب كبد شديد وقاتل وقد يحدث نادراً نزف داخل القحف مميت أو غير مميت. ويعاني معظم المرضى من مراضة مستبطنة. إن هذا الدواء يفيد كعلاج منقذ عند المرضى الذين تحدث لديهم مقاومة لأدوية متعددة.

J. دارونافير Darunavir (DRV)

هو آخر مثبط للبروتياز تمت الموافقة عليه، وهو فعال ضد بروتياز HIV المقاوم للمثبطات الأخرى. يمتص جيداً عندما يؤخذ مع الطعام، والعمر النصفي للإطراح النهائي 15 ساعة عندما يعطى مع ريتونافير. يستقلب الدواء بشكل كبير بواسطة إنزيمات CYP3A وهو مثبط لها أيضاً. التأثيرات الجانبية مشابهة لمثبطات البروتياز الأخرى بالإضافة إلى حدوث طفح جلدي. التقارير الباكرة بينت انخفاض خطر حدوث فرط شحوم الدم، ولكن من غير المعروف ما إذا كان هذا الدواء أقل إحداثاً لمقاومة الإنسولين والحثل الشحمي كما يحدث مع مثبطات البروتياز الأخرى. الدواء مفيد كعلاج منقذ عند المرضى الذين تحدث لديهم مقاومة لأدوية متعددة، كما أن هناك دراسات قيد الإجراء حول فعاليته المرضى الذين لم يعالجوا من قبل.

يقدم (الشكل 38-32) ملخص عن الأدوية المثبطة لإنزيم البروتياز.

IX. مثبطات الدخول Entry Inhibitors

A. إنفوفيرتايد Enfuvirtide

يعد Enfuvirtide أول الأدوية الجديدة المضادة للفيروسات القهقرية والمعروفة بمثبطات الدخول. Enfuvirtide هو مثبط التحام. وحتى يدخل الفيروس إلى الخلية المضيفة، يوجب أن يلتحم غشاؤه مع غشاء تلك الخلية عبر سلسلة من التبدلات البنيوية في البروتين gp41 السكري العابر للغشاء gp41. والدواء عبارة عن ببتيد مكون من 36 حمضاً أمينياً والذي يرتبط بـ gp41 مانعاً حدوث التغير البنيوي المذكور. يستخدم الدواء بالمشاركة مع الأدوية الأخرى لعلاج المرضى الذين عولجوا مسبقاً بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الانتساخ الفيروسي على الرغم من استمرار تلك المعالجة. ولأنه ببتيد، فيجب إعطاؤه تحت الجلد. ولذلك فمعظم التأثيرات الجانبية والتي تحدث عند كل المرضى تقريباً تعود لعملية الحقن متضمنة: الألم والحمامى

و(القساوة) وتشكل العقيدات. ويتوقف 3% من المرضى عن تناول الدواء بسبب تلك التأثيرات. ويجب أن يعاد إلى حالته الطبيعية بإضافة الماء قبيل إعطائه. وهو دواء غالي الثمن.

B. مارافايروك Maraviroc

هو مثبط الدخول الثاني. وبما أنه يمتص فموياً بشكل جيد فإنه يحضر على شكل مضغوطات فموية. إنه يحصر المستقبل المتمم CCR5 الذي يعمل مع gp41 على تسهيل دخول فيروس الإيدز عبر الغشاء إلى الخلية. الفيروس قد يملك المستقبل المتمم CCR5 أو المستقبل المتمم CXR4 أو كلاهما. هناك اختبار لتحديد التوجه tropism يفيد في تمييز CCR5 عن CXR4 بالإضافة إلى التمييز بين الفيروسات المتحول المختلطة والثنائية. يفيد الدواء في معالجة للفيروسات التي تملك CCR5 فقط. يستقلب الدواء بإنزيمات P450 ويجب تخفيض الجرعة عند تناول مثبطات البروتياز. الدواء جيد التحمل عموماً.

X. مثبطات إنزيم الإنتيغراز Integrase Inhibitors

A. رالتيغرافير Raltegravir (RAL)

هو أول أدوية المجموعة الجديدة المضادة للفيروسات القهقرية والمعروفة بمثبطات الإنتغراز. يثبط الدواء بشكل نوعي الخطوة الأخيرة في تكامل نقل DNA الفيروسي إلى DNA في الخلايا البشرية. للدواء عمر نصفي يقدر بتسع ساعات ولذلك يمكن إعطاؤه مرتان يومياً. سبيل استقلابه يتضمن إضافة حمض غلوكوروني بتواسط UGT2A1، ولذلك لا تحدث تداخلات دوائية مع محفزات ومثبطات وركائز CYP450. الدواء جيد التحمل، أكثر تأثيراته الجانبية شيوعاً هي الغثيان والصداع والإسهال. يستعمل الدواء بالمشاركة مع المثبطات الأخرى للفيروسات القهقرية في معالجة المرضى الذين تلقوا عولجوا مسبقاً بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الانتساخ الفيروسي على الرغم من استمرار تلك المعالجة.

ملاحظة إضافية: إترافايرين هو أول دواء من جيل NNRTI، وهو فعال ضد الكثير من ذراري فيروس الأيدز المقاومة للجيل الأول من NNRTI. إن ذراري فيروس الأيدز التي لديها طفرة مقاومة K103N للجيل الأول من NNRTI هي حساسة بشكل كامل للإترافايرين. يعطى عبر الفم، يتوزع الدواء بشكل جيد وتوافره الحيوي أفضل عندما يؤخذ مع وجبة دسمة. ومع أن عمره النصفي حوالي 40 فإنه يعطى مرتين يومياً. يستقلب الدواء بشكل واسع إلى منتجات عاطلة. وهو محفز قوي لـ P450 ولذلك يجب زيادة جرعات الأدوية التي تعتبر ركائز لـ P450 عندما تعطى معه. وما عدا ذلك فإن الدواء جيد التحمل وليس له التأثيرات العصبية المركزية المشاهدة مع الإيفافايرينز، كما أن تصنيفه في الحمل يقع في المجموعة B. ويستطب الدواء لمعالجة المرضى الذين تلقوا عولجوا مسبقاً بالأدوية الأخرى مع أدلة على بقاء الانتساخ الفيروسي على الرغم من استمرار تلك المعالجة.

الأدوية	الانسمامات الرئيسية وبعض الأمور الواجب إتباعها عند إعطائها
Atazanavir	غثيان، عدم ارتياح بطني، صداع، اندفاعات جلدية
Darunavir	غثيان، عدم ارتياح بطني، صداع، اندفاعات جلدية
Fosamprenavir	غثيان، إسهال، قيء، تشوش حس بطان الفم وحول الفم، اندفاعات
Indinavir	فرط بيليروبين الدم الحميد، حصيات كلوية. يؤخذ قبل الطعام بساعة أو بعده بساعتين. يمكن أن يؤخذ مع الحليب القشود أو وجبة ذات محتوى قليل من الدسم
Lopinavir	اضطرابات هضمية، فرط شحوم الدم، مقاومة للإنسولين
Nelfinavir	إسهال، غثيان، تطبل بطن، طفح جلدي
Ritonavir	إسهال، غثيان، قيء، اضطراب حس التذوق، فقر دم، ارتفاع مستوى الأنظيمات الكبدية، ارتفاع مستوى الغليسيريدات الثلاثية. يتطلب تبريداً ويؤخذ مع الطعام؛ حليب الشوكولاتة يحسن طعمه
Saquinavir	إسهال، غثيان، عدم ارتياح بطني، ارتفاع مستويات إنزيمات الترانس أميناز. يؤخذ مع وجبة ذات محتوى عالٍ من الدسم أو خلال ساعتين من تناول وجبة كاملة
Tipranavir	غثيان، إقياء، إسهال، طفح جلدي، سمية كبدية شديدة، نزف داخل القحف

الشكل 32.38

ملخص عن الأدوية المثبطة لأنظيم البروتياز [ملاحظة: يوجد شكل صيدلاني يحتوي عليه اللوبينافير والريتونافير وذلك كي يثبط الريتونافير استقلاب اللوبينافير، وبالتالي العمل على زيادة المستويات البلازمية للأخير.]

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.38. شاب عمره 30 سنة مصاب بالإيدز يعالج بنظام HAART. وبعد 4 أسابيع من المعالجة، جاء إلى قسم الإسعاف مشتكياً من حمى وطفح وانزعاج هضمي. أي من الأدوية التالية هو الأكثر احتمالاً لأن يسبب هذه الأعراض؟

A. Zidovudine.

B. Nelfinavir.

C. Abacavir.

D. Efavirenz.

E. Darunavir.

الجواب الصحيح: C. يتميز فرط الحساسية التي يسببها abacavir بالحمى والطفح والانزعاج الهضمي وعند حدوث هذه الأعراض يجب إيقاف العلاج وعدم تجربته ثانية.

2.38. لأي من الأدوية التالية تعود هذه التأثيرات الجانبية الشائعة: العرواءات، الحرارة والآلام العضلية؟

A. Acyclovir.

B. Ganciclovir.

C. Oseltamivir.

D. Interferon.

E. Ribavirin.

الجواب الصحيح: D. يسبب الإنترفيرون أعراضاً مشابهة للإنفلونزا كالعرواءات والحمى والآلام العضلية بعد الحقن. المعالجة بالأسيتامينوفين قبل البدء به تخفض من هذه التأثيرات غير المرغوبة. الأدوية الأخرى لا تسبب هذه التأثيرات الخاصة.

3.38. امرأة إيجابية HIV، شخص لديها التهاب شبكية بالفيروس المضخم للخلايا ووضعت على نظام HAART محتو على Zidovudine. أي من الأدوية التالية المضادة لـ CMV من المحتمل أن تسبب المزيد من تثبيط نقي العظم إلى جانب Zidovudine؟

A. Acyclovir.

B. Ganciclovir.

C. Amantadine.

D. Foscarnet.

E. Ribavirin.

الجواب الصحيح: B. إن ganciclovir هو مثبط لنقي العظم ومشاركته مع zidovudine تزيد من خطر نقص المعتدلات وفقر الدم. لـ Foscarnet فعالية مضادة لـ CMV ولكنه لا يثبط نقي العظم. الأدوية الأخرى غير فعالة في معالجة أخماج CMV.

4.38 شاب عمره 25 سنة شخص لديه إصابة بمرض الإيدز، ولكن بعد أسبوع من المعالجة اشتكى من صداع وهياج وكوابيس. أي من الأدوية التالية من المحتمل أن يسبب هذه الأعراض؟

A. Efavirenz.

B. Indinavir.

C. Lamivudine.

D. Nevirapine.

E. Stavudine.

الجواب الصحيح: A. تعتبر الأعراض العصبية المركزية من مزايا المعالجة بـ efavirenz وخاصة عند البدء بها، وتحصل تقريباً عند 50% من المرضى المعالجين. تخف هذه الأعراض عند الاستمرار بالمعالجة بـ efavirenz. أما الأدوية الأخرى فمن غير المحتمل أن تسبب أعراضاً عصبية مركزية

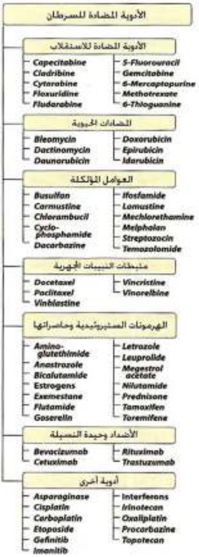
39

الأدوية المضادة للسرطان

Anticancer Drugs

I. نظرة عامة

يقدر بأن 25% من سكان الولايات المتحدة يشخص لهم السرطان أثناء الحياة، مع وجود 1.3 مليون حالة مشخصة جديدة كل سنة. ويشفى أقل من ربع هؤلاء المرضى إما بالجراحة أو المعالجة الشعاعية الموضعية. أما معظم الباقين فسيتلقون معالجة كيميائية جهازية في وقت ما أثناء سير المرض وستؤدي عند نسبة قليلة منهم (حوالي 10%) ممن لديهم تنشؤات معنية إلى شفاء تام مع هجوع لمدة طويلة. ولكن عند معظم المرضى سيسبب العلاج الكيميائي فقط تراجعاً في المرض، وفي النهاية ستقودهم الاختلاطات أو الانتكاسات إلى الموت. إن معدل البقيا على قيد الحياة لخمس سنوات عند مرضى السرطان هو إجمالا 65%، وبذلك يصنف السرطان بأنه السبب الثاني للموت بعد الأمراض القلبية الوعائية والتي تحتل المرتبة الأولى. (يبين الشكل 39-1 الأدوية المضادة للسرطان والتي ستناقش لاحقا في هذا الفصل.)


الأدوية المضادة للسرطان
الأدوية المضادة للاستقلاب
Capecitabine
Cladribine
Cytarabine
Floxuridine
Fludarabine
5-Fluorouracil
Gemcitabine
6-Mercaptopurine
Methotrexate
6-Thioguanine
المضادات الحيوية
Bleomycin
Dactinomycin
Daunorubicin
Doxorubicin
Epirubicin
Idarubicin
العوامل المؤلكلة
Busulfan
Carmustine
Chlorambucil
Cyclo-phosphamide
Dacarbazine
Ifosfamide
Lomustine
Mechlorethamine
Melphalan
Streptozocin
Temozolomide
مثبطات النيبيات الجهرية
Docetaxel
Paclitaxel
Vinblastine
Vincristine
Vinorelbine
الهرمونات الستيروئيدية وحاصراتها
Amino-glutethimide
Anastrozole
Bicalutamide
Estrogens
Exemestane
Flutamide
Goserelin
Letrozole
Leuprolide
Megestrol acetate
Nilutamide
Prednisone
Tamoxifen
Toremifene
الأضداد وحيدة النسيلة
Bevacizumab
Cetuximab
Rituximab
Trastuzumab
أدوية أخرى
Asparaginase
Cisplatin
Carboplatin
Etoposide
Gefinitib
Imanitib
Interferons
Irinotecan
Oxaliplatin
Procarbazine
Topotecan

الشكل 1.39
ملخص لأدوية المعالجة الكيميائية.

II. مبادىء المعالجة الكيميائية للسرطان

تسعى هذه الأدوية لإحداث سمية خلوية قاتلة أو موت خلوي مبرمج للخلايا السرطانية بغرض إيقاف ترقي الورم. ويوجه العلاج عموما نحو DNA أو ضد المواضع الاستقلابية الهامة لانقسام الخلية—مثلاً، يمكن الحد من توافر البيورينات والبيريميدينات والتي تعتبر الوحدات البنائية في تركيب DNA أو RNA (الشكل 39-2). وبشكل نظري، يجب أن تتدخل هذه الأدوية فقط في العمليات الاستقلابية الخلوية الخاصة بالخلايا الخبيثة. ولكن وللأسف، معظم هذه الأدوية المتوافرة حديثا لا تتمتع بالنوعية الكافية لتمييز الخلايا التنشؤية، بل تتعداها لتؤثر على كل الخلايا الآخذة بالانقسام والتكاثر، الطبيعية والشاذة معا. ولهذا فلكل الأدوية المضادة للأورام منحني جرعة-استجابة منحدر من أجل كل من التأثيرات العلاجية والسمية.

A. خطط المعالجة

1. **هدف المعالجة:** إن الهدف النهائي للمعالجة الكيميائية هو إحداث الشفاء (أي، بقيا طويلة الأمد خالية من المرض). ويتطلب الشفاء الحقيقي استئصال كل خلية تنشؤية. وإذا لم نستطع تحقيق الشفاء، فيصبح الهدف من المعالجة هو السيطرة على المرض (إيقاف السرطان من التضخم والانتشار) من أجل إطالة البقيا

والحفاظ على حياة طبيعية للمريض متعايشاً مع السرطان كمرض مزمن. وفي كلتا الحالتين، يتم في البداية إنقاص كتلة الخلايا السرطانية Neoplastic Cell Burden أو اختزال حجمها (Debulked) بواسطة الجراحة و/أو التشعيع، ومن ثم تطبيق المعالجة الكيماوية أو المناعية أو المشتركة بين هاتين المعالجتين (الشكل 39-3). في المراحل المتقدمة، يكون احتمال السيطرة على السرطان ضئيلاً ويكون الهدف التلطيف (أي، تخفيف الأعراض وتجنب حدوث السمية المهددة للحياة). وهذا يعني أن أدوية العلاج الكيميائي قد تستعمل لتخفيف الأعرض الناجمة عن السرطان وتحسين نوعية الحياة، حتى ولو لم يطل الدواء البقيا.

2. **استطبابات المعالجة:** تستطب المعالجة الكيميائية عندما ينتشر الورم ويصبح غير قابل للاستئصال الجراحي، كما تستخدم كمعالجة داعمة للقضاء على النقائل السرطانية المجهرية بعد المعالجة الجراحية أو الشعاعية. تدعى المعالجة الكيميائية إطالة الهجوع فتدعى بالمعالجة الكيميائية للصيانة.

3. **حساسية الورم ودورة النمو:** إن نسبة الخلايا الورمية الموجودة في حالة الانقسام والتكاثر النسبة (Growth Fraction) تؤثر على حساسيتها لمعظم الأدوية الكيمائية. فأكثر الخلايا تأثراً هي تلك التي تنقسم بسرعة، أما الخلايا بطيئة الانقسام فهي الأقل تأثراً. وبشكل عام فإن الخلايا غير المنقسمة (الموجودة في الطور Go، الشكل 39-4) تنجو عادة من التأثيرات السمية للعديد من تلك الأدوية.

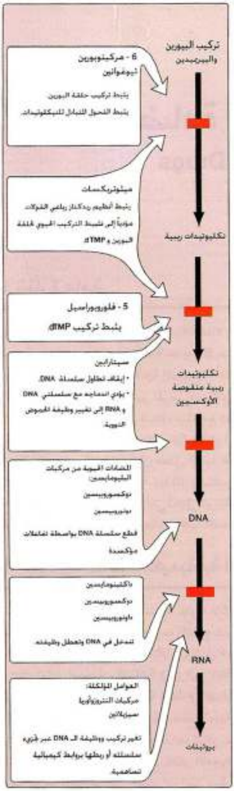
   a. **الأدوية النوعية للدورة الخلوية:** تمر كل من الخلايا الطبيعية والورمية بدورة النمو والتكاثر (الشكل 39-4)، ولكن قد يختلف عدد الخلايا الموجودة في كل مرحلة من مراحل الدورة في الأنسجة الطبيعية عنه في الأنسجة التنشؤية. ويقال عن الأدوية الكيميائية التي تؤثر فقط على الخلايا الآخذة بالانقسام بأنها نوعية للدورة الخلوية cell-cycle specific، وتسمى الأدوية الأخرى أدوية لانوعية للدورة الخلوية cell-cycle nonspecific (الشكل 39-4). ومع أن الأدوية اللانوعية تملك عموماً سمية أكبر ضد الخلايا الآخذة بالانقسام، فهي أيضاً مفيدة في معالجة الأورام التي تكون فيها نسبة الخلايا المنقسمة منخفضة جداً.

   b. **معدل نمو الورم:** إن معدل النمو في الزجاج لمعظم الأورام الصلبة مرتفع في البداية، ولكن مع ازدياد حجم الورم يأخذ هذا المعدل بالتناقص (الشكل 39-3) والسبب هو عدم توفر الأوكسيجين والمواد المغذية نتيجة التوعية الدموية غير الكافية. إن إنقاص حجم الورم بواسطة الجراحة والمعالجة الشعاعية يحرض غالباً الخلايا المتبقية على زيادة معدل تكاثرها، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة حساسيتها للأدوية الكيميائية.

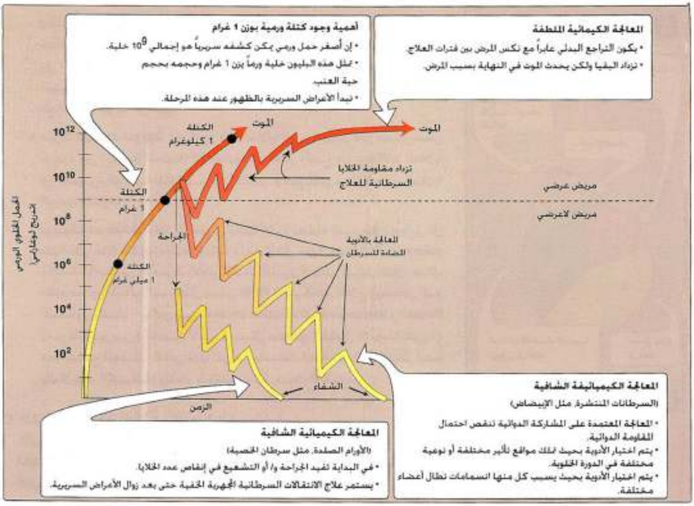
B. أنظمة المعالجة وبرامجها

غالباً ما تعطى الأدوية اعتمادة على مساحة سطح الجسم مع محاولة تخصيص نظام المعالجة بما يلائم كل مريض.

1. **لوغاريتم القتل Log kill:** يتم تدمير الخلايا السرطانية من قبل أدوية المعالجة الكيمائية بعد مرورها بحرائك الطور الأول، مما يعني أن جرعة معينة من الدواء تستطيع أن تدمر نسبة ثابتة من الخلايا. ويطلق على هذه الظاهرة مصطلح Log Kill. فعلى سبيل المثال، يوضع تشخيص الابيضاض الدموي عندما يكون تعداد خلايا الابيضاض حوالي 10^9. فإذا أدت المعالجة إلى قتل بنسبة 99.999% فهذا يعني أنه قد بقي 0.001% من الـ 10^9 أو (10^4) خلية، ويعرف ذلك بـ five-log kill


تركيب البيورين والبيريميدين
6 - مركبتوبيورين
ثيوغوانين
يثبط تركيب حلقة البيورين
يثبط التحول المتبادل للنيكليوتيدات
ميثوتريكسات
يثبط أنظيم ريدكتاز رباعي الفولات مؤدياً إلى تثبيط التركيب الحيوي لحلقة البيورين و dTMP
نكليوتيدات ريبية
5 - فلورويوراسيل
يثبط تركيب dTMP
سيتارابين
• إيقاف تطاول سلسلة DNA
• يؤدي اندماجه مع سلسلتي DNA و RNA إلى تغيير وظيفة الحموض النووية
نكليوتيدات ريبية منقوصة الأوكسجين
المضادات الحيوية من مركبات الانثراسيكلين:
دوكسوروبيسين
دونوروبيسين
قطع سلسلة DNA بواسطة تفاعلات مؤكسدة
DNA
داكتينومايسين
دوكسوروبيسين
داونوروبيسين
تتداخل في DNA وتعطل وظيفته
RNA
العوامل المؤلكلة:
مركبات النتروزويوريا
سيزبلاتين
تغير تركيب ووظيفة الـ DNA عبر قرن سلسلته أو ربطها بروابط كيميائية تساهمية
بروتينات

الشكل 2.39
أمثلة عن آلية تأثير الأدوية المضادة للسرطان على توافر طلائع كل من DNA و RNA.
dTMP = ديوكسي ثيميدين أحادي الفوسفات



أهمية وجود كتلة ورمية بوزن 1 غرام

- إن أصغر حمل ورمي يمكن كشفه سريرياً هو إجمالي 10^9 خلية.
- تمثل هذه البليون خلية ورماً يزن 1 غرام وحجمه بحجم حبة العنب.
- تبدأ الأعراض السريرية بالظهور عند هذه المرحلة.

المعالجة الكيميائية الملطفة

- يكون التراجع البدلي عابراً مع نكس المرض بين فترات العلاج.
- تزداد البقيا ولكن يحدث الموت في النهاية بسبب المرض.

المعالجة الكيميائية الشافية

(السرطانات المنتشرة، مثل الإبيضاض)

- المعالجة المعتمدة على المشاركة الدوائية تنقص احتمال المقاومة الدوائية.
- يتم اختيار الأدوية بحيث تملك مواقع تأثير مختلفة أو نوعية مختلفة في الدورة الخلوية.
- يتم اختيار الأدوية بحيث يسبب كل منها انسمامات تطال أعضاء مختلفة.

المعالجة الكيميائية الشافية

(الأورام الصلدة، مثل سرطان الخصية)

- في البداية تفيد الجراحة و/ أو التشعيع في إنقاص عدد الخلايا.
- يستمر علاج الانتقالات السرطانية المجهرية الخفية حتى بعد زوال الأعراض السريرية.

الشكل 3.39

تأثيرات مختلف المعالجات على الحمل الخلوي السرطاني عند مريض افتراضي.

(انخفــاض بمقدار 10^5 خلية). ويصبح المريض عند هذه النقطة لاعرضياً، أي أن المرض في حالة هجوع (الشــكل 39-3). بالنســبة لمعظم الأخماج الجرثومية، يؤدي انخفاض Five-log (أي 100.00 مرة) في عدد العضيات المجهرية إلى الشــفاء لأن الجهاز المناعي يســتطيع أن يدمر الخلايا الجرثومية المتبقية. أما الخلايا الورمية فــلا يتــم التخلص منها بســهولة ولذلك نحتاج لمعالجة إضافية لاســتئصال جميع الخلايا الابيضاضية من الجسم.

2. **المحميــات الدوائيــة:** تجــد بعض الخلايا الورميــة (الابيضاضيــة أو غيرها) في بعــض النســج كالجهاز العصبي ملاذاً آمنــاً حيث تمنــع حصــاراتُ النقل بعضَ الأدوية الكيميائية من الدخول للنســيج، ولذلك يحتاج المريض إلى تشعيع المحور الدماغي الشوكي أو حقن الأدوية في المسافة داخل العنكبوتية للتخلص من الخلايا الابيضاضية في هذا المكان. وبشكل مشابه قد لا تستطيع الأدوية العبور إلى أماكن معينة في الأورام الصلبة.

3. **بروتوكــولات المعالجــة:** إن المعالجــة الكيميائية المشــتركة أكثــر نجاحاً من تلك المعتمدة على دواء واحد في علاج السرطانات المستجيبة للأدوية الكيمائية.

a. **المشاركات الدوائية:** غالباً ما تتم المشاركة بين أدوية سامة للخلايا مختلفة كمياً في الســمية والمواقع الجزيئية وآليات التأثير وذلك بالجرعات الكاملة لتلك الأدوية.

ويؤدي هذا إلى استجابة بمعدلات عالية نتيجة التأثيرات السامة للخلايا المضافة Additive أو المعزَّزة Potentiated ونتيجة للسميات غير المتداخلة لخلايا المضيف. وفي المقابل، فإن الأدوية التي تملك سمية مشابهة محدِّدة للجرعة، كتثبيط النقي والسمية الكلوية والسمية القلبية، يمكن أن تعطى مع بعضها بشكل آمن مع إنقاص جرعة كل منها.

b. **ميزات المشاركات الدوائية:** 1) تأمين قتل الخلايا الورمية بأكبر قدر ممكن ضمن حدود من السمية المحتملة؛ 2) فعالية ضد مجال واسع من سلالات الخلايا في الجمهرة الورمية المتخالفة، و 3) تأخير أو منع تطور سلالات من الخلايا الورمية المقاومة.

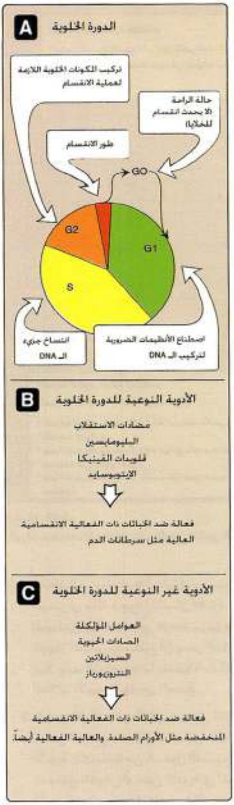
c. **بروتوكولات المعالجة:** لقد تم تطوير أنظمة كثيرة لمعالجة السرطان، ويطبق كل منها على حالة تشؤية معنية. وغالباً ما يُشار لكل منها بلفظة أوائلية Acronym (كلمة مؤلفة من الأحرف الأولى لكلمات أخرى)؛ فعلى سبيل المثال، هناك نظام معالجة شائع الاستعمال يسمى POMP - يستخدم لعلاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد - يتكون من: Oncovin (Vincristine) و Methotrexate و Prinethol (ميركابتوبيورين). تعطى الأدوية بشكل متقطع (بفاصل 21 يوماً تقريباً) مما يسمح للجهاز المناعي لدى المريض باستعادة فعاليته، الذي يتأثر أيضاً بالعلاجات الكيميائية، وبذلك تنخفض نسبة حدوث الأخماج.

C. المشاكل المرافقة للعلاج بالأدوية الكيميائية

الأدوية المضادة للسرطان هي ذيفانات تحمل تهديداً قاتلاً للخلايا، ولذا فمن غير المفاجيء أن تُطَوِّرَ بعض الخلايا آلياتٍ دفاعية مدروسة لتحمي نفسها من هذه الذيفانات الكيميائية، بما فيها أدوية المعالجة الكيمياوية.

1. **المقاومة:** تملك بعض الخلايا التنشؤية (مثل خلايا الميلانوما) مقاومة متأصلة (طبيعية) لمعظم الأدوية المضادة للسرطان، بينما قد تمتلك أنواع أخرى منها مقاومة مكتسبة ضد التأثيرات السمية للخلايا عبر حدوث طفرات وخاصة بعد إعطاء الدواء بجرعات أقل من المثلى ولمدة طويلة. ويمكن تقليص تطور المقاومة الدوائية بتطبيق معالجة مشاركة دوائية متقطعة ومكثفة وقصيرة الأمد. كما أن المشاركات الدوائية فعالة أيضاً ضد مجال واسع من الخلايا المقاومة في جمهرة الورم. وهناك آليات مختلفة مسؤولة عن إحداث المقاومة الدوائية، وقد نوقش كل منها بشكل منفصل لدى الحديث عن كل دواء على حدة.

2. **المقاومة للأدوية المتعددة:** إن المسؤول عن مقاومة الأدوية المتعددة هو الانتقاء التدريجي لمورثة مضخَّمة ترمز بروتيناً عابراً للغشاء (غلايكوبروتين-P المسؤول عن النفوذية؛ الشكل 39-5). وتنجم هذه المقاومة عن الضخ خارج الخلوي المعتمد على ATP وذلك بوجود الغليكوبروتين P. وقد تحدث أيضاً مقاومة متصالبة بعد استعمال أدوية غير متشابهة بنيوياً. فعلى سبيل المثال، الخلايا التي تقاوم التأثيرات السامة لـ Vinca Alkaloids هي أيضاً مقاومة لـ Dactinomycine والمضادات الحيوية الأنثراسايكلينية والكولشيسين، والعكس صحيح. جميع هذه الأدوية هي مواد تركب بشكل طبيعي ولكل منها حلقة عطرية كارهة للماء، ولها شحنة إيجابية في الوسط المعتدل. [ملاحظة: يوجد البروتين السكري p بمستويات قليلة في معظم أنماط الخلايا ولكن بمستويات عالية ضمن خلايا الكلية والكبد والبنكرياس والأمعاء الدقيقة والكولون والغدة الكظرية، ويُقترح أن وجود هذا البروتين هو المسؤول عن المقاومة المتأصلة ضد العلاج الكيمياوي والمشاهدة في السرطانات


A
الدورة الخلوية
تركيب المكونات الخلوية اللازمة لعملية الانقسام
حالة الراحة (لا يحدث انقسام للخلايا)
طور الانقسام
GO
G2
G1
S
انتساخ جزيء الـ DNA
اصطناع الأنظيمات الضرورية لتركيب الـ DNA
B
الأدوية النوعية للدورة الخلوية
مضادات الاستقلاب
البليومايسين
قلويدات الفينكا
الإيتوبوسايد
فعالة ضد الخبائات ذات الفعالية الانقسامية العالية مثل سرطانات الدم
C
الأدوية غير النوعية للدورة الخلوية
العوامل المؤلكلة
الصادات الحيوية
السيزبلاتين
النتروزوريا
فعالة ضد الخبائات ذات الفعالية الانقسامية المنخفضة مثل الأورام الصلبة والعالية الفعالية أيضاً.

الشكل 4.39
تأثيرات الأدوية المضادة للسرطان على دورة نمو خلايا الثدييات.

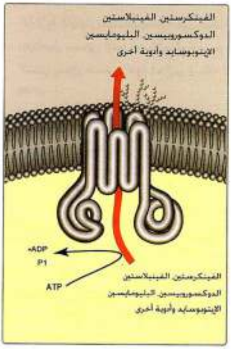
الغديـة.] يمكن للتراكيـز العالية لبعـض الأدوية (كالفيرابامايـل) أن تثبط هذه المضخـة، وبذلك تتداخل في الضخ خارج الخلوي لهذه الأدوية المضادة للسـرطان. وللأسـف، فإن لهـذه الأدوية تأثيرات دوائية جانبية ضائـرة. يبحث العلماء حالياً عن حاصرات مضخة خاملة دوائياً.

3. **السمية:** إن المعالجة الكيمياوية الهادفة إلى قتل الخلايا الورمية المنقسمة بسرعة تؤثـر علـى الخلايا الطبيعية ذات معدل الانقسـام المرتفع (مثـل: خلايا مخاطية الفـم ونقي العظـم والمخاطية المعدية المعوية والأشـعار) مسـاهمة في التظاهرات السمية للعلاج الكيميائي.

a. **التأثـيرات الضائـرة الشـائعة:** معظم أدوية المعالجة الكيميائية لها مشـعر علاجي ضيق. وبسـبب المعالجة بكل هذه الأدوية يحدث (بدرجة قليلة أو كبيرة): قيء، التهاب الفم وخاصة (تساقط الأشعار). ويسيطر على الإقياء بإعطاء مضادات القـيء. بعـض الانسـمامات كتثبيـط النقـي (الـذي يؤهب لحـدوث الأخماج) مـن التأثيرات الجانبية الشـائعة لكثير من هذه الأدوية (الشـكل 6-39)، بينما تنحصر بعض التأثيرات الأخرى بأدوية بعينها: مثل حدوث الانسمام القلبي مع Doxorubicins، والتليـف الرئوي مع Bleomycin. تختلف مدة هذه التأثيرات فيما بينها. فالحاصة تأثير جانبي عابر أما الانسمامات القلبية والرئوية والمثانة فهي غير عكوسة.

b. **تخفيـف التأثـيرات الضائـرة:** يمكن تخفيف بعض التأثيرات السـمية من خلال إجـراءات تتضمن إعطـاء الأدوية الواقية للخلايا، أو تسـريب الـدواء موضعياً (مثـال: سـاركوما في الـذراع)، أو أخـذ جـزء مـن نقـي العظم قبيـل المعالجة الهجوميـة ومـن ثـم إعـادة زرعه بعدهـا، أو إحـداث إدرار شـديد للوقاية من الانسـمامات المثانية. ويمكن وبشـكل فعال معاكسـة فقر الدم العرطل الحاصل بعـد العلاج بـ Methotrexate بإعطاء حمـض الفوليتيك (5-fromyltetrahydrofolic acid أو Leucovorin؛ انظر أدناه). كما يمكن حالياً معاكسة نقص العدلات الناتج عـن المعالجـة بالعديد من الأدوية المضادة للسـرطان بإعطاء العامل الإنسـاني الحاث لسلسلة الخلايا المحببة (Filgrastim).

4. **الأورام المحرضة بالمعالجة:** يمكن أن تنشـأ أورام بعد عشـرة سـنوات أو أكثر من شـفاء الـورم الأصلي بالمعالجة المضادة للسـرطان، وذلـك لأن معظم هذه الأدوية مولدة للطفرات Mutagens (مثل ابيضاض الدم غير اللمفاوي الحاد). [ملاحظة: تعتبر الأورام المحرَّضة بالمعالجة الكيمياوية من المشاكل الخاصة بالمعالجة بالعوامل المؤلكلة Alkylating Agents.]


الفينكرستين، الفينبلاستين
الدوكسوروبيسين، البليومايسين
الإيتوبوسايد وأدوية أخرى
ADP+
P1
ATP
الفينكرستين، الفينبلاستين
الدوكسوروبيسين، البليومايسين
الإيتوبوسايد وأدوية أخرى

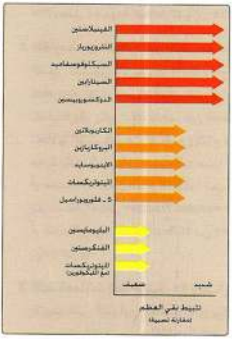
الشكل 5.39
العرى الستة للبروتين السكري P العابرة للغشاء تشكل قناة مركزية تضخ الأدوية خارج الخلية بالاعتماد على الـ ATP.

III. مضادات الاستقلاب Antimetabolites

إن الأدوية المضادة للاسـتقلاب تشـبه بنيوياً المركبات الطبيعيـة الموجودة في الخلايا، وتعمل بشكل عام على إيقاف توفر طلائع النيكليوتيد البيريميدينية والبيورينية إما عبر تثبيـط تركيبهـا أو التنافس معها عند تركيب DNA و RNA. وتمارس تأثيراتها الأعظمية السامة للخلايا بشكل نوعي على الطور S (وبالتالي على الدارة الخلوية).

A. ميثوتريكسات Methotrexate (MTX)

يلعب فيتامين حمض الفوليك دوراً مركزياً في تفاعلات اسـتقلابية مختلفة مسـؤولة عـن نقـل وحدات الكربـون الواحـد one-carbon units وهو ضروري لانقسـام وتكاثر



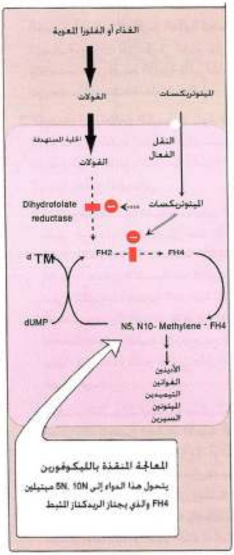
الشكل 6.39
مقارنة بين قدرة الأدوية الكيميائية على إحداث تثبيط نقي العظم.

الخلايا. الميثوتريكسات يشبه من حيث البنية حمض الفوليك، وهو يعمل كمعاكس لفيتامين حمض الفوليك بتثبيطه لإنزيم Dihydrofolate Reductase (DHFR) – الإنزيم الذي يحول حمض الفوليك إلى شكله الفعال (والشكل التميمي) tetrahydrofolic (FH4).

1. **آلية الفعل:** يتم الحصول على حمض الفوليك إما من المصادر الغذائية أو يتم إنتاجه من قبل الفلورا المعوية، ومن ثم يتم إرجاعه بعد امتصاصه إلى tetrahydrofolic acid (FH4) وذلك بواسطة DHFR المعتمد على nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (الشكل 39-7). يدخل MTX إلى الخلية بواسطة عمليات النقل الفعال والذي يتواسط بشكل طبيعي دخول N^5-methyl-FH4. وقد يستطيع الدواء الدخول دون الحاجة للنقل الفعال عندما يوجد بتراكيز عالية. وللميثوتريكسات (MTX) ألفة كبيرة فريدة تجاه إنزيم DHFR مما يسمح له بتثبيطه بشكل فعال. ومثلما يحدث لـ Tetrahydrofolate، يتحول (MTX) داخل الخلية إلى بولي غلوتاميد Polyglutamated (العملية الكيميائية التي تؤدي إلى احتباس الدواء داخل الخلايا بسبب ازدياد الشحنة السالبة) فيستطيع أن يثبط أيضاً DHFR. وبهذا التثبيط تفقد الخلية تمائم الفولات الأمر الذي يقود إلى نقص إنتاج المركبات التي يعتمد اصطناعها الحيوي على هذه التمائم. وتتضمن هذه المركبات: نيكليوتيدات الأدنين والغوانين والثيميدين والحموض الأمينية الميثيونين والسيرين، ومع ذلك فإن نفاد الثيميدين هو التأثير الأكثر وضوحاً. وتكون النتيجة تثبيط تركيب DNA و RNA والبروتينات، مما يؤدي إلى حدوث الموت الخلوي (الشكل 39-7). والسبيل الوحيد لمعاكسة تثبيط DHFR هو توافر ألف ضعف من الركيزة الطبيعية dihydrofolate (FH2؛ انظر الشكل 7.39)، أو بإعطاء Leucovorin والذي يتجاوز الإنزيم المحصور ويزود الجسم بالفولات. [ملاحظة: إن Leucovorin، أو حمض الفولينيك folinic acid، هو شكل من FH4 يحمل مجموعة N^5-formyl.] إن MTX هو نوعي للطور S من الدورة الخلوية.

2. **المقاومة:** إن الخلايا غير المنقسمة تكون مقاومة لـ MTX، وربما يعود السبب إلى العوز النسبي لإنزيمات DHFR و/أو Thymidylate Synthase و/أو Glutamylating Enzymes. لقد لوحظ انخفاض في مستويات MTX Polyglutamate في الخلايا المقاومة وقد يكون ذلك ناجماً عن انخفاض تشكله أو زيادة تقويضه. تنتج مقاومة الخلايا التنشؤية عن تضخيم (إنتاج نسخ إضافية) للمورثة التي ترمز لـ DHRF، مما يؤدي إلى زيادة مستويات هذا الإنزيم، أو عن نقص ألفة الإنزيم لـ MTX، أو بسبب تناقص ضخ MTX لداخل الخلية، بسبب حدوث تغير في النقل الذي يتواسطه الحامل carrier-mediated Transport المسؤول عن إدخال الدواء للخلية، أو بنتيجة وجود مستويات قليلة من MTX polyglutamate بسبب تناقص تركيب أو زيادة تدركه.

3. **الاستعمالات العلاجية:** MTX فعال (غالباً بالمشاركة مع أدوية أخرى) ضد الابيضاض اللمفاوي الحاد، والكوريوكارسينوما، ولمفوما بوركيت عند الأطفال، وسرطان الثدي، وسرطانات الرأس والعنق، كما أنه لوحده بجرعات المنخفضة فعال في علاج أمراض التهابية معينة مثل الصداف الشديد والتهاب المفاصل الرثياني وداء كرون. جميع المرضى المعالجين بـ MTX يجب أن يخضعوا للمراقبة خوفاً من حصول السمية.


الغذاء أو الفلورا المعوية
الفولات
الميتوتريكسات
الخلية المستهدفة
الفولات
النقل الفعال
Dihydrofolate reductase
الميتوتريكسات
FH2
FH4
dTMP
dUMP
N5, N10- Methylene - FH4
الأدينين
الغوانين
التيميدين
الميتونين
السيرين
المعالجة المنقذة بالليكوفورين
يتحول هذا الدواء إلى 5N, 10N ميتيلين FH4 والذي يجتاز الريدكتاز المثبط

الشكل 7.39
آلية تأثير الميتوتريكسات وفائدة إعطاء اللوكوفورين معه.

عبور ضعيف إلى الجملة العصبية المركزية
إن التمييه الجيد مهم عند إعطاء جرعات عالية
ظهور الدواء دون تغير في البول، يطرح مستقلب 7-OH في البول عند إعطاء الدواء بجرعات عالية
الميثوتريكسات

الشكل 8.39
طريقة إعطاء وإطراح الميثوتريكسات.

4. الحرائك الدوائية

a. **طريق الإعطاء والتوزع:** يمتص MTX بشكل متغير بالجرعات المنخفضة عبر السبيل الهضمي، ويمكن أن يعطى حقناً عضلياً أو وريدياً أو في المسافة تحت العنكبوتية (الشكل 39-8). [ملاحظة: MTX لا يستطيع اختراق الحاجز الدماغي الدموي، ولذلك يعطى في المسافة تحت العنكبوتية (داخل القراب) وبذلك يتمكن من تدمير الخلايا التشوئية المحتمية داخل في الجملة العصبية.] ولقد وجدت تراكيز عالية من الدواء في الظهارة المعدية والكبد والكلية بالإضافة لسائل الحبن وسائل الانصباب الجنبي، كما يتوزع MTX في الجلد أيضاً.

b. **المصير:** كما سبق ذكره، يستقلب MTX إلى مشتقات Polyglutamate، ولهذا التحول الاستقلابي أهمية كبيرة لأن هذه المشتقات، التي تثبط أيضاً DHFR، تبقى ضمن الخلية حتى ولو غاب الدواء في الوسط خارج الخلوي. وهذا يخالف حال MTX الصرف داخل الخلية والذي سرعان ما يغادر الخلية حالما تتناقص مستوياته خارج الخلية. يتعرض MTX في حال وجوده بمستويات عالية إلى الإرجاع في الموقع-7 فيتشكل مشتق ذو فعالية أقل كمضاد للاستقلاب، فهو أقل انحلالاً في الماء، ومن الممكن أن يسبب بيلة بللورية، ولذلك فمن المهم الحفاظ على قلوية البول وإماهة المريض جيداً لتحاشي السمية الكلوية. يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته بشكل رئيسي عبر البول، وقد وجدت آثار منه ومن مستقلبه في البراز نتيجة الإطراح المعوي الكبدي.

5. التأثيرات الضائرة

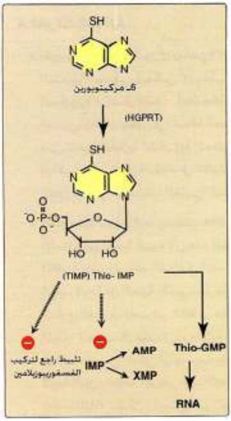
a. **الانسمامات الشائعة:** إلى جانب الغثيان والقيء والإسهال، فإن أكثر الانسمامات شيوعاً تحدث في النسج المتجددة باستمرار: حيث يسبب MTX التهاب الفم، وتثبيط نقي العظم، وحمامى، واندفاعات، وشرى، وحاصة Alopecia. ويمكن أن تتم الوقاية من بعض هذه التأثيرات أو معاكستها بإعطاء Leucovorin (الشكل 39-7) الذي يُقبط بشكل أفضل من قبل الخلايا الطبيعية بالمقارنة مع الخلايا الورمية. يجب أن تبقى جرعات Leucovorin في حدودها الدنيا لتجنب التداخل المحتمل مع فعل MTX المضاد للأورام.

b. **الأذية الكلوية:** على الرغم من عدم شيوعها أثناء المعالجة التقليدية، فإنها من اختلاطات الجرعات العالية من MTX ومستقلباته 7-OH، والتي يمكن أن تترسب في النبيبات الكلوية. يمكن الوقاية من حدوث الأذية الكلوية بقلونة البول وتمييه المريض جيداً.

c. **الوظيفة الكبدية:** يجب أن تراقب الوظيفة الكبدية لأن الاستخدام طويل الأمد لـ MTX يؤدي إلى حدوث التشمع.

d. **الانسمام الرئوي:** هو اختلاط نادر، ويحدث عند الأطفال الموضوعين على MTX فيسبب السعال والزلة والحمى والزراق، وتشاهد ارتشاحات على صورة الصدر البسيطة. وهذه السمية عكوسة تتراجع عند إيقاف الدواء.

e. **الانسمامات العصبية:** تحدث عند حقن الدواء في المسافة تحت العنكبوتية (داخل القراب)، وتتضمن تخريش السحايا تحت الحاد، صلابة النقرة، الصداع، والحمى. وقد يحدث نادراً صرع أو اعتلال دماغ أو شلل سفلي. لقد شوهدت



الشكل 9.39
آلية تأثير 6 - مركبتوبيورين.

تأثيرات جانبية عصبية دامت لفترة طويلة كصعوبة التعلم عند الأطفال الذي أعطوا هذا الدواء بواسطة الحقن في المسافة تحت العنكبوتية.

f. **موانع الاستطباب:** لقد أُثبت أن هذا الدواء مشوه للأجنة ومجهض Abortifacient عند حيوانات التجربة، ولهذا فيجب عدم إعطائه أثناء الحمل [ملاحظة: يستخدم الميتوتريكسات MTX مع ميزوبرستول لتحريض الإجهاض.]

B. 6-ميركابتوبيورين 6-Mercaptopurine (6MP)

6-MP هو مضاهئ ثيولي للهايبوكزانتين. ولقد كان كل من 6-MP و 6-thioguanine من أوائل مضاهئات البيورين التي أثبتت فعاليتها في علاج الأمراض التنشؤية. [ملاحظة: يمارس الآزاثيوبرين، وهو مثبط مناعي، تأثيراته السامة للخلايا بعد التحول إلى 6-MP.] يستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي للمحافظة على هجوع الابيضاض اللمفاوي الأرومي الحاد. كما أن مضاهئه، الآزاثيوبرين، فعالا في علاج داء كرون.

1. آلية الفعل

a. **تشكيل النيكليوتيد:** حتى يمارس هذا الدواء تأثيره المضاد للابيضاض، يتوجب عليه أن يعبر إلى الخلايا الهدف حيث يتحول فيها إلى مماثل نيكليوتيدي هو 6-mercaptopurine-ribos phosphate (أكثر ما يعرف باسم 6-Thioinosinic Acid أو TIMP: الشكل 39-9). تتم إضافة ribos phosphate عبر إنظيم (HGPRT) hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase.

b. **تثبيط تركيب البيورين:** إن العديد من العمليات الاستقلابية تتدخل في التركيب الحيوي للبيورين، ولذلك تتأثر التحولات المتبادلة بمماثل النيكلوتيد: TIMP. ويستطيع TIMP، شأنه شأن GMP و AMP و IMP، أن يثبط الخطوة الأولى من طريق اصطناع حلقة البيورين (التي يتواسطها إنزيم غلوتاميل فوسفوريبوزيل بيروفوسفات أميجوترانسفيراز). كما ويثبط TIMP تشكيل AMP و xanthinuric acid من Inosinic Acid.

لا يعبر الدواء الحاجز الدماغي الدموي
ظهور الدواء ومستقلباته في البول
6ـ مركبتوبورين

الشكل 10.39
طريقة إعطاء وإطراح 6 - مركبتوبيورين.

c. **الاندماج في الحموض النووية:** يتحول TIMP إلى TGMP (ثيوغوانين مونوفوسفات) والذي يندمج في RNA بعد فسفرته إلى ثنائي وثلاثي الفوسفات. كما أن مماثلات الحمض الريبي منقوص الأوكسجين المتشكلة تندمج في DNA وهذا يؤدي إلى إنتاج سلاسل غير وظيفية من DNA و RNA.

2. **المقاومة:** يترافق حدوث المقاومة مع 1) عدم القدرة على التحول الحيوي لـ 6-MP إلى النيكليوتيد الموافق بسبب نقص مستويات HGPRT (مثال: في تناذر ليش نيهان عوز لهذا الإنزيم)، 2) زيادة نزع الفوسفور، او 3) زيادة استقلاب الدواء إلى حمض الثايويوريك thiouric acid أو مستقلبات أخرى.

3. **الحرائك الدوائية:** إن امتصاص الدواء عبر الطريق الفموي ناقص وغير منتظم. يتوزع الدواء في الجسم بشكل واسع ما عدا السائل الدماغي الشوكي (الشكل 39-10). يمكن أن ينقص التوافر الحيوي لـ 6-MP باستقلاب المرور الأولي

6-Mercaptopurine
الحذر
Allopurinol

الشكل 11.39
إمكانية التداخل الدوائي بين الألوبيرينول و 6-مركبتوبيورين.

في الكبد؛ ويستقلب 6-MP في الكبد إلى مشتقه 6-methylmercaptopurine أو إلى حمض الثايويوريك (مستقلب غير فعال). [ملاحظة: يُحفِّز التفاعل الأخير بواسطة إنزيم Xanthine Oxidase.] بما أن Allopurinol (وهو مثبط لإنزيم Xanthine Oxidase) يستخدم بشكلٍ واسع لإنقاص فرط حمض البول في الدم عند مرضى السرطان المعالجين كيميائياً، فمن المهم إنقاص جرعة 6-MP بنسبة 75% عند هؤلاء المرضى لتجنب تراكم الدواء وتفاقم الانسمامات (الشكل 39-11). يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته عبر الكلية.

4. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط نقي العظم هو الانسمام الرئيسي. وقد يحدث لدى المرضى أيضاً نقص شهية، غثيان، قيء، وإسهال. لقد سجلت حالات حدثت بها انسمامات كبدية على شكل يرقان عند حوالي ثلث المرضى البالغين.

C. 6-ثيوغوانين 6-Thioguanine (6-TG)

هو مضاهئ بيوريني يستخدم بشكل رئيسي لعلاج الابيضاض الدموي الحاد غير اللمفاوي بالمشاركة مع Cytarabine و Daunorubicin. ويجب أن يتحول هذا الدواء داخل الخلية، مثلما يحدث لـ 6-MP، إلى TGMP (والذي يدعى أيضاً 6-thioguanylic acid) بواسطة HGPRT. ثم يتحول TGMP إلى ثيوغوانوزين ثنائي وثلاثي الفوسفات اللذين يثبطان الاصطناع الحيوي لحلقة البيورين وفسفرة GMP إلى ثنائي فوسفات الغوانوزين. ويندمج الشكل النيكلوتيدي لـ 6-TG في DNA مما يؤدي إلى توقف الدورة الخلوية.

1. **الحرائك الدوائية:** الامتصاص الفموي لـ 6-TG (مثل 6-MP) هو ناقص وغير منتظم، ويصل الدواء إلى تركيز أعظمي في البلازما في غضون 2-4 ساعات بعد سوء الهضم. عندما يعطى 6TG فإنه يخضع لإضافة S-methyl بواسطة إنزيم thiourine methyltransferase (TPMT) فيتحول إلى مركب 2-amino-6-methylthiopurine الذي يظهر في البول. فعند المرضى الذين تكون فعالية TPMT لديهم منخفضة أو متوسطة تتراكم لديهم تراكيز أعلى من مستقلبات الثيوغوانين السامة للخلايا بالمقارنة مع المرضى ذوي الفعالية الطبيعية لهذا الإنزيم. يؤدي ذلك إلى تثبيط عالٍ للنقي بشكل غير متوقع ومع حدوث خباثات ثانوية. إن حوالي ثلاثة بالمئة من البِيض والسود لديهم إما حذف متماثل اللواقح أو طفرة في مورثة TPMT. ويقدر أن عشرة بالمئة من المرضى قد يكونون معرضين لخطورة زائدة للسمية بسبب الحذف متخالف اللواقح أو طفرة TPMT؛ ولذلك يوصى بإجراء تنميط لـ TPMT قبل العلاج. وبشكل أقل، يتم تشكيل كل من 6-thioxanthine و 6-thiouric أيضاً بفعل الغوانـاز. ولأن ناتج نزع الأمين، 6-thioanthine، هو مستقلب عاطل، فإن 6-TG قد يعطى لوحده مع allopurinol بدون أي تخفيض في الجرعة.

2. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط نقي العظم هو التأثير الضائر المرتبط بالجرعة. ولا ينصح بإعطاء 6-TG كعلاج للصيانة أو بشكل مستمر وطويل الأمد بسبب خطورة حدوث السمية الكبدية.

D. فلودارابين Fludarabine

هو مضاهئ نيكليوتيدي بيوريني (5-phosphate of 2-flurooadenine arabinoside) وهو دواء فعال في معالجة الابيضاض اللمفاوي المزمن، وقد يحل محل Chlorambucil (الدواء الحالي المختار لعلاج الورم). كما ويعتبر فعالا أيضا لعلاج الابيضاض بالخلايا المشعرة ولمفوما لاهودجكن بطيئة النمو. إن الفلودارابين هو طليعة دوائية، ولذلك يتم نزع الفوسفات في البلازما ليتشكل 2-F-araA والذي يُقبَط من قبل الخلية وتعاد فسفرته من جديد (في البداية بواسطة Deoxycytidine Kinase). وعلى الرغم من أن آليته السامة للخلايا غير محددة بدقة فيعتقد بأن الشكل ثلاثي الفوسفات يقوم بالاندماج مع DNA و RNA مؤديا إلى نقص تركيبهما في الطور S ويؤثر على وظيفتهما. وتترافق المقاومة مع نقص القبط لداخل الخلية، وعوز إنزيم Deoxycytidine Kinase، ونقص الألفة تجاه إنزيم DNA polymerase، وآليات أخرى. يعطى الدواء حقناً عبر الوريد لأنه إذا أعطي فموياً فإن البكتريا المعوية تقوم بنزع السكر وبالتالي إنتاج مستقلب شديد السمية ويسمى Fluoroadenine. يطرح جزء منه عن طريق البول. بالإضافة للغثيان والقيء والإسهال، يحدث تثبيط للنقي وهو التأثير السمي المحدِّد للجرعة. قد تحدث حرارة ووذمة، وانسمام عصبي شديد وخطير. كما سجلت حالات من الاعتلال الدماغي المترقي والعمى والموت عند إعطائه بجرعات عالية.

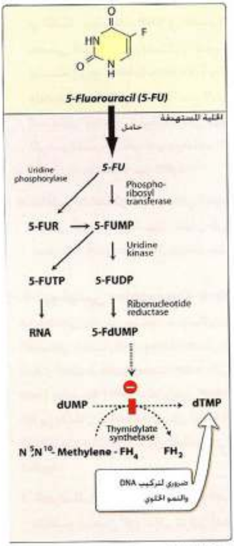
E. كلادربين Cladribine

هو 2-Chlorodeoxyadenosine، مضاهئ بيوريني آخر، يخضع لتفاعلات تشبه تلك التي حدثت للفلودارابين وبالتالي فيجب أن يتحول إلى نيكليوتيد حتى يمارس تأثيره السام للخلايا. ويندمج مع النهاية 3' لجزيء DNA معيقاً بذلك تطاول سلسلته. كما ويؤثر أيضاً على إصلاح DNA وهو مثبط قوي لإنزيم Ribonucleotide Reductase. تحدث المقاومة تجاهه بآليات مشابهة لتلك التي تحدث مع Fludarabine ومع ذلك فلا تحدث مقاومة متصالبة. إن هذا الدواء فعال ضد الأورام التالية: الابيضاض بالخلايا المشعرة، الابيضاض اللمفاوي المزمن، ولمفوما لاهودجكن. كما ويملك بعض الفعالية عند استخدامه لعلاج التصلب المتعدد. يعطى بشكل تسريب مستمر لمرة واحدة. يتوزع في الجسم بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي (CSF). من تأثيراته الجانبية الشائعة تثبيط النقي الشديد والحمى. كما سجلت حالات من اعتلال الأعصاب المحيطية. إن هذا الدواء مشوه للأجنة.

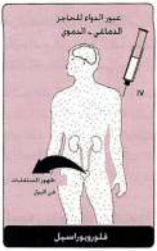
F. 5- فلورويورا سيل 5-Fuorouracil (5-FU)

هو مضاهئ للبيريميدين، وفيه ذرة فلورين ثابتة حلت محل ذرة الهيدروجين في الموقع 5 من حلقة اليوراسيل. يتداخل الفلورين في تحول Deoxyuridylic Acid إلى Thymidylic وبالتالي يحرم الخلية من Thymidine وهو أحد الركائز المهمة في عملية التركيب DNA. ويستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي في معالجة الأورام الصلدة بطيئة النمو (مثل سرطانات الكولون والمستقيم، الثدي، المبيض، البنكرياس والمعدة). إن المعالجة الداعمة بـ levamisole (وهو من الأدوية المضادة للديدان) تحسن البقيا لدى بعض مرضى سرطان الكولون. كما يستخدم 5-FU في معالجة السرطانة قاعدية الخلايا السطحية بتطبيقه موضعياً.

1. **آلية الفعل:** يملك 5-FU فعالية مضادة للتنشؤ الخلوي. ويدخل الخلية عبر نظام نقل معتمد على الحامل ويتحول إلى النيكليوتيد منقوص الأوكسجين الموافق (5-fluro- 5 deoxyuridine monophosphate: 5-fdUMP؛ الشكل 39-12) الذي يتنافس مع اليوريدين



الشكل 12.39
آلية تأثير 5 - فلورويوراسيل.



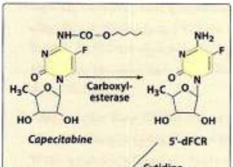
الشكل 13.39
طريقة إعطاء وإطراح 5-فلوروبوراسيل.

منقوص الأوكسجين أحادي الفوسفات على إنزيم Thymidylate Synthase. يعمل 5-fdUMP كركيزة كاذبة ترتبط مع الإنزيم سابق الذكر وتميمه N^5, N^{10} Methylene Tetrahydrofolic Acid (Leucovorin) لتشكيل معقد ثالثي غير قابل للاستمرار في التفاعلات، وهذا بدوره يؤدي إلى نقص تركيب DNA نتيجة عوز التيميدين وبالتالي التوجه نحو النمو الخلوي غير المتوازن والموت الخلوي في الخلايا سريعة الانقسام. [ملاحظة: يعطى Leucovorin مع 5-FU لأن تميم الفولات المرجَع ضروري في تثبيط Thymidylate Synthase. إن إضافة هذا التميم يزيد فعالية 5FU ليشكل معقداً ثالثيا وينتج تأثيراً معاكساً للبيريميدين. مثلاً، تتضمن المعالجة المثالية لسرطان الكولون والمستقيم المتقدم حاليا كلا من Irinotecan و 5FU/leucovorin.] يندمج 5-FU أيضا مع RNA وقد اكتشفت مستويات منخفضة منه في DNA. في الحالة الأخيرة، يقوم إنزيم Glycosylase بإزالة 5-FU مما يؤدي إلى أذية الـ DNA. إن 5-FU ينتج تأثيرا مضادا للسرطان في الطور S من الدورة الخلوية.

2. **المقاومة:** تحدث المقاومة عندما تفقد الخلايا القدرة على تحويل 5-FU إلى شكله الفعال (5-fdUMP)، أو عندما تتبدل مستويات Thymidylate Synthase أو تزيد.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الدواء حقناً وريدياً بسبب سميته الشديدة على السبيل المعدي المعوي، كما يطبق موضعياً في حالة سرطان الجلد (الشكل 39-13). يعبر الدواء بشكل جيد إلى كل النسج بما فيها السائل الدماغي الشوكي، ويستقلب بشكل سريع في كل من الكبد والرئة والكلية، ويتم تحويله في النهاية إلى fluoro-β-alanine الذي يطرح في البول، أو إلى CO_2 الذي يطرح مع هواء الزفير. يجب أن تعدل جرعة 5-FU عند وجود سوء في الوظيفة الكلوية. إن زيادة معدل استقلاب هذا الدواء من خلال ارتفاع مستويات dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) يمكن أن تنقص من التوافر الحيوي له. كما أن مستوى DPD يختلف بين الناس بنسبة ستة أضعاف، وإن معرفة فعالية DPD عند المريض ستسمح بإعطاء جرعات أكثر ملائمة من 5-FU.

4. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات كثيرة الحدوث: الغثيان، القيء، الإسهال، الحاصة، تقرحات شديدة في مخاطية الفم والسبيل المعدي المعوي، تثبيط نقي العظم (بالجرعات الوريدية الكبيرة/البلعات الوريدية)، والقمه. وقد تبين أن الغسولات الفموية بالألوبيورينول تنقص السمية الفموية. ويشاهد اعتلال جلدي (يتظاهر بتقشر جلد الراحتين والأخمصين على قاعدة حمامية) يدعى متلازمة اليد والقدم بعد التسريب لمدة طويلة.



الشكل 14.39
السبيل الاستقلابي لتحول الكابيستيابين إلى 5-فلوروبيوراسيل.

G. كابيسيتابين Capecitabine

وهو دواء فموي مبتكر مؤلف من كاربامات الفلوروبيريميدين Fluoropyrimidine Carbamate، وقد أثبتت فائدته في علاج سرطان الثدي الانتقالي المقاوم لأدوية الخط الأول (مثل Paclitaxel و Anthracyclines)، كما ويستخدم حاليا في علاج سرطان الكولون والمستقيم.

1. **آلية الفعل:** الكابيسيتابين بحد ذاته غير سام، ولكنه يخضع بعد امتصاصه لسلسلة من التفاعلات الإنزيمية، آخرها حلمهته إلى 5-FU. تحفز هذه الخطوة بواسطة إنزيم Thymidine Phosphorylase - وهو إنزيم يتركز بشكل رئيسي في الأورام (الشكل 39-14). ومن هنا نستنتج أن الفعالية السامة للخلايا لهذا الدواء هي نفسها تلك التي يتمتع بها 5-FU، وهي نوعية للورم. إن أهم إنزيم يتم تثبيطه بواسطة 5-FU (وبالتالي بواسطة الكابيسايتابين) هو Thymidylate Synthase.

2. **الحرائك الدوائية**: امتصاص الكابيسايتابين جيد بعد الإعطاء الفموي. ويستقلب بشكل واسع إلى 5-FU (كما وصف أعلاه) ومنه إلى Fluoro-β-alanine و CO_2. تطرح مستقلباته بشكل رئيسي عبر البول أو عبر الزفير على شكل CO_2.

3. **التأثيرات الضائرة**: إنها مشابهة لتلك التي تحصل عند إعطاء 5-FU ولكن مع سيطرة السميات المتعلقة بالسبيل الهضمي. يجب أن يستعمل الكابيسايتابين بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية أو الكلوية. ويمنع إعطاؤه عند الحوامل والمرضعات. يجب أن يراقب المرضى الذين يتناولون الكومارين (مضاد التخثر) بقياس عوامل التخثر، كما تراقب مستويات الفينيتوين عند الذين يتناولونه.

H. فلوكسيوريدين Floxuridine

صيغته 2'-ديوكسي-5-فلوروبوريدين، وهو مضاهئ لـ 5-FU. وعندما يعطى بالحقن السريع داخل الشريان فإنه يستقلب بسرعة في الكبد إلى 5-FU وينتج تأثيرات مضادة للاستقلاب. التأثير الرئيسي هو التداخل في تركيب DNA، ويثبط بشكل أقل تشكيل RNA. يتم إفراز هذا الدواء بدون تبدل، وفي البول كما هي حال الفلوروبوراسيل والبولة وألفا-فلورو-بيتا-ألانين. الفلوكسيوريدين فعال في التدبير التلطيفي للسرطانات الغدية في السبيل الهضمي المنتقلة إلى الكبد. التأثيرات الضائرة الشائعة هي الغثيان والإقياء والإسهال والتهاب الأمعاء والتهاب الفم وحمامى موضعة.

I. سايتارابين Cytarabin (ara-C)

عبور ضعيف إلى الجملة العصبية المركزية
IV
Intrathecal
ظهور مستقلبات الدواء في البول
السيتارابين

الشكل 15.39
طريقة إعطاء وإطراح السيتارابين.

تركيبه الكيميائي هو Cytosine Arabinoside أو ara-C، وهو مضاهئ لـ 2'-ديوكسي سايتيدين الذي يحل فيه D-arabinose محل ثمالة الريبوز الطبيعية. يعمل هذا الدواء كمضاد للبيريميدين، أما استعماله السريري الرئيسي فهو في علاج الابيضاض النقوي الحاد بالمشاركة مع 6-TG و Daunorubicin.

1. **آلية الفعل**: يدخل ara-C الخلية بآلية يتوسطها حامل، ويتوجب عليه مثل مضادات البيورين والبيريميدين الأخرى أن يتعرض للفسفرة بواسطة إنزيم ديوكسي سايتيدين كيناز وإنزيمات نيكلوتيد كيناز الأخرى بشكل متعاقب حتى يتكون الشكل النيكليوتيدي (Cytosine Arabinoside Triphosphate: ara-CTP) السام للخلايا. إن ara-CTP مثبط فعال لإنزيم DNA بوليميراز. كما يندمج النيكليوتيد في DNA النووي ويستطيع إنهاء تطاول السلسلة. ولذلك فهو نوعي للطور S (ومن ثم للدورة الخلوية).

2. **المقاومة**: قد تنجم المقاومة لـ ara-C عن خلل في عملية النقل، أو تغير في فعالية الإنزيمات المفسفِرة (وخاصة Deoxycytidine Kinase)، أو عن زيادة كمية نيكليوتيد dCTP، أو زيادة نزع الأمين من الدواء وتحوله إلى ara-C.

3. **الحرائك الدوائية**: الدواء غير فعال عند إعطائه فموياً لأن إنزيم Cytidine Deaminase الموجود في مخاطية الأمعاء والكبد يقوم بنزع الأمين من الدواء وتحويله إلى يوراسيل أرابينوزيد (ara-U) غير السام للخلايا. ولأجل هذا يعطى الدواء حقناً وريدياً حيث ينتشر في أنحاء الجسم، ولكنه لا يعبر إلى الجملة العصبية المركزية بكميات تكفي لعلاج الابيضاض السحائي (الشكل 39-15) إلا أنه في هذه الحالة الأخيرة يمكن أن يعطى حقناً في المسافة تحت العنكبوتية. توجد مستحضرات جديدة تتحرر ببطء في الجملة العصبية المركزية. ويخضع الـ ara-C بشكل كبير لنزع أمين تأكسدي في الجسم متحولاً إلى ara-U - وهو مستقلب عاطل دوائياً. يطرح كل من ara-C و ara-U في البول.

4. **التأثيرات الضائرة:** من أكثر الانسمامات المرافقة لهذا الدواء: الغثيان، القيء، الإسهال، وتثبيط النقي الشديد (نقص المحببات بشكل رئيسي)، وقد يحدث سوء وظيفة كبدية أحياناً. وقد يحدث اعتلال المادة البيضاء الدماغة أو شلل عند إعطائه بجرعات عالية أو حقناً في المسافة تحت العنكبوتية.

J. جيمسايتابين Gemcitabine

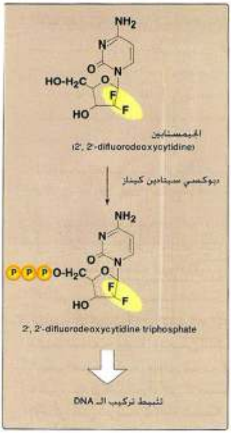
هو مضاهئ للنيكليوزيد: ديوكسي سايتيدين، يستخدم كخط أول في معالجة السرطانة الغدية البنكرياسية المتقدمة موضعياً أو المنتقلة. كما أنه فعال ضد سرطان الرئة غير صغير الخلايا وأورام أخرى عديدة.

1. **آلية الفعل:** إن هذا الدواء هو ركيزة لإنزيم Deoxycytidine Kinase والذي يفسفر الدواء إلى 2̀2̀- Difluorodeoxycytidine Triphosphate (الشكل 16-39) الذي يثبط تركيب DNA عبر اندماجه في مواضع تحتوي على السايتوزين في سلسلة DNA المتشكلة. تقترح الأدلة أن إصلاح DNA لا يتم هنا بسرعة. وتنخفض مستويات النيكليوتيد الطبيعي dCTP لأن الجيمسايتابين يتنافس مع الركيزة النيكليوزيدية الطبيعية على إنزيم Deoxycytidine Kinase. ويثبط هذا الدواء إنزيم Ribonucleotide Reductase المسؤول عن توليد ديوكسي نيكليوزيد ثلاثي الفوسفات المطلوب في تركيب DNA.

2. **المقاومة:** من المحتمل أن يكون سبب المقاومة هو عدم قدرة الدواء على التحول إلى نيكليوتيد نتيجة حدوث تغير في تركيب إنزيم Deoxycytidine Kinase، أو نتيجة إنتاج الخلايا السرطانية لمستويات متزايدة من Deoxycytidine الداخلي الذي ينافس على الإنزيم السابق فيتغلب على التثبيط.

3. **الحرائك الدوائية:** يحقن الجيمسايتابين وريدياً، ويتعرض لعملية نزع أمين متحولاً إلى Difluorodeoxyuridine غير السام للخلايا ثم يطرح في البول.

4. **التأثيرات الضائرة:** تثبيط النقي هو الانسمام المحدِّد للجرعة بالنسبة لهذا الدواء. تتضمن الانسمامات الأخرى: الغثيان، الإقياء، الحاصة، الاندفاع الجلدي، وحدوث الأعراض المشابهة للإنفلونزا. من الأمور الشائعة أيضاً الارتفاع العابر لإنزيمات ناقلات الأمين في المصل، والبيلة البروتينية، والبيلة الدموية.



الشكل 16.39
آلية تأثير الجيمسايتابين.

IV. المضادات الحيوية Antibiotics

يعود التأثير السام للخلايا لهذه الأدوية إلى تفاعلاتها مع DNA التي تؤدي إلى تعطيل وظيفة DNA. وبالإضافة للانداخال فإن قدرتها على تثبيط إنزيم التوبوأيزوميراز بنوعيه (I و II) وإنتاج الجذور الحرة تلعب أيضاً دوراً رئيسياً في تأثيراتها السامة للخلايا. وجميع هذه الأدوية هي أدوية لانوعية للدورة الخلوية.

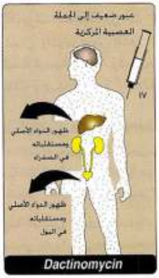
A. داكيتنومايسين Dactinomycin

يطلق عليه الكيميائيون الحيويون الأكيتنومايسين D، وهو أول مضاد حيوي استخدم في علاج الأمراض التنشؤية. ويستخدم بالمشاركة مع الجراحة والفينكريستين لعلاج ورم ويلمز، ومع MTX في علاج الكوريوكارسينوما الحملية. كما تستجيب له بعض أغران الأنسجة الضامة.

1. **آليــة الفعــل:** ينحشــر الــدواء في الميزابة الصغـيرة للحلزون المــزدوج بين أزواج أســس الغوانــين والســايتوزين في الـ DNA فيشــكل معقداً ثابتاً هــو Dactinomycin-DNA. ويتداخل الدواء بشــكل رئيسي مع إنزيم بوليمراز الـ RNA المعتمد على DNA، كمــا أنه بالجرعات العالية يعوق تركيب الـ DNA. وقد يســبب الدواء انكســارات في السلســلة المفردة، ربما نتيجة تأثيره على إنزيم Topoisomerase II أو بســبب توليده للجذور الحرة.

2. **المقاومــة:** تحــدث بســبب زيــادة ضــخ الــدواء إلى خــارج الخلية عــبر البروتين السكري-P. وقد يلعب إصلاح الـ DNA دوراً في إحداث المقاومة.

3. **الحرائــك الدوائيــة:** يعطى الدواء حقناً وريدياً، ويتوزع إلى العديد من الأنســجة دون أن يعبر إلى السائل الدماغي الشوكي (الشكل 39-17)، ويستقلب بشكل ضعيف في الكبد، ويطرح معظم الدواء الأصلي مع مســتقلباته عبر الصفراء والباقي عبر البول.


عبور ضعيف إلى الجملة العصبية المركزية
IV
ظهور الدواء الأصلي ومستقلباته في الصفراء
ظهور الدواء الأصلي ومستقلباته في البول
Dactinomycin

الشكل 17.39
طريقة إعطاء وإطراح الداكيتنومايسين.

4. **التأثــيرات الضائرة:** إن الانســمام المحدِّد للجرعة هو تثبيــط نقي العظم. الدواء مثبــط للمناعــة أيضــاً. وتتضمن التأثــيرات الأخــرى: الغثيان، القيء، الإســهال، التهاب الفم والحاصة. ويؤدي تسرب الدواء خارج الوعاء أثناء الحقن إلى مشاكل خطيرة. يؤدي هذا الدواء إلى التحســس للتشــعيع، ولذلــك فقد يحدث التهاب في الأماكن التي تعرضت لمعالجة شعاعية مسبقة.

B. دوكسوروبسين والدونوروبسين Doxorubicin and Daunorubicin

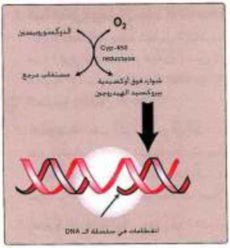
يصنَّف الدواءان تحت زمرة المضادات الحيوية الأنثراسايكلينية. إن الدوكسوروبيسين هو مماثل الداونوروبسين المعرض للهدركسلة. أما Idarubicin فهو مماثل 4-demethoxy للداونوروبســين. ويوجد دواء آخر يســمى Epirubicin. تختلــف تطبيقات هذه الأدوية بالرغم من تماثلها البنيوي وتشــابه آليات تأثيرها. ويعد الدوكسوروبيسين أحد أهم الأدوية المضادة للســرطان والمســتخدمة بشــكل واسع، ويستعمل بالمشــاركة مع أدوية أخــرى لمعالجة الســاركومات والكارســينومات المختلفة، بما فيها الثــدي والرئة، إلى جانــب الابيضاض اللمفاوي الحاد واللمفومات. أما الدونوروبســين والأيداروبيســين فيستعملان في معالجة الابيضاضات الحادة.

1. **آلية الفعل:** للأنثراســيكينات ثلاثة آليات رئيســية قد تختلف حســب نوع الخلية، ولكنها جميعها فعالة في الطورين S و G_2.

a. **الاندخال في جزيء DNA:** تدخل هذه الأدوية بشــكل غير نوعي بين أزواج الأسس المتجــاورة وترتبط بهيكل سكر-فوســفات الذي يشــكل العمــود الفقري لـ DNA. وبالنتيجة يتفكك التشــابك ويثبط تركيب DNA و RNA. ويســتطيع هذا الاندخال أن يؤثر ســلبياً على تفاعلات فك الارتباط/وإعادة الاتحاد لسلاسل DNA فائقة الالتفاف والتي يتوسطها إنزيم Topoisomerase II وبالتالي تحدث عيوب في DNA غير قابلة للإصلاح.

b. **الارتباط بالأغشية الخلوية:** يغير هذا الارتباط من عمليات النقل المرتبطة بتفعيل الفوسفاتيديل إينوزيتول.

c. **توليد الجذور الأوكسجينية:** يحفز إنزيم Cytochrome P450 Reductase (الموجود في أغشية نوى الخلايا) إرجاعَ الأنثراسايكلينات إلى جذور حرة شبه كوينونية، وهذه بدورها تُرجِع الأكسجين الجزيئي منتجة شوارد فوق أوكسيدية وبيروكسيد الهيدروجين المسؤولَيْن عن قطع السلسلة المفردة لـ DNA (الشكل 39-18). إن الأنسجة التي فيها فعالية كبيرة من Superoxide Dismutase أو Glutathione Peroxidase تستطيع أن تحمي نفسها من تأثيرات الجذور الحرة. إن الأورام والنسيج القلبي فقيرة عموماً بـ Superoxide Dismutase، كما أن النسيج القلبي يفتقر إلى الكاتالاز وبالتالي لن يستطيع إزالة بيروكسيد الهيدروجين. ولذلك فإن أكسدة الشحم قد تفسر السمية القلبية للأنثراسايكلينات.



الشكل 18.39
يتفاعل الدوكسوروبيسين مع جزيئةالأوكسيجين فينتج شوارد فوق أوكسيد تسبب انقطاع الـ DNA وحيد السلسلة.

2. **الحرائك الدوائية:** يجب أن تعطى جميع هذه الأدوية حقناً وريدياً لأنها تتعطل في السبيل الهضمي. ويعد التسرب خارج الوعاء من المشاكل الخطيرة التي قد تؤدي إلى التنخر النسيجي. ترتبط الأنثراسايكلينات ببروتينات البلازما وبمكونات الأنسجة الأخرى، ويكون انتشارها في الجسم واسعاً، ولكنها لا تستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي أو الخصيتين. تخضع هذه الأدوية كلها لاستقلاب كبدي واسع، والطريق الصفراوي هو الطريق الرئيسي للإطراح، ولذلك يجب أن تعدل الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية (الشكل 39-19). ويحصل بعض الإطراح عن طريق الكلية، ولكن لا حاجة لتعديل الجرعة عند وجود سوء وظيفة كلوية. وبما أن أدوية الأنثراسايكلينات ذات لون أحمر داكن، فقد تصبح الأوردة ظاهرة حول موضع التسريب. كما تلون هذه الأدوية البول باللون الأحمر.

3. **التأثيرات الضائرة:** إن التأثير الجانبي الأكثر خطورة هو الانسمام القلبي اللاعكوس والمعتمد على الجرعة، وينجم عن توليد جذور حرة وأكسدة للشحم، وهو أكثر شيوعاً عند العلاج بالداونوروبيسين والدوكسوروبيسين بالمقارنة مع الآيداروبيسين أو الإيبيروبيسين. يزيد تشعيع الصدر من نسبة حدوث السمية القلبية. أما إضافة Trastuzumab إلى بروتوكولات المعالجة مع الدوكسوروبيسين والإيبيروبيسين فتزيد من خطر حدوث قصور القلب الاحتقاني. وقد نجح إعطاء دواء خالب للحديد هو Dexrazone في الوقاية من حدوث السمية القلبية للدوكسوروبيسين. [ملاحظة: لقد أثبت مستحضر جديد للدوكسوروبيسين (Liposomal-Encapsulated Doxorubicin) فعاليته في إحداث درجة أقل من السمية القلبية بالمقارنة مع المستحضرات الاعتيادية.] وكما يحدث مع الداكتينومايسين، يسبب كل من الدوكسوروبيسين والداونوروبيسين تثبيطاً عابراً للنقي، والتهاب فم، واضطرابات هضمية. وقد يشاهد ازدياد في تصبغ الجلد، ومن المعتاد أن تحدث حاصات شديدة. ومن الشائع حدوث مقاومة لأدوية متعددة، إلا أنها أقل شيوعاً مما يحدث مع القلوانيات النباتية.

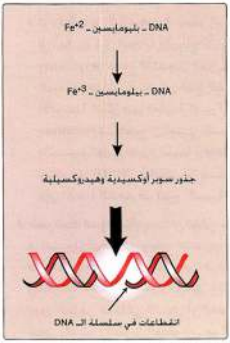
عبور ضعيف إلى الجملة العصبية المركزية
IV
ظهور الدواء الأصلي ومستقلباته في الصفراء
ظهور الدواء الأصلي ومستقلباته في البول
Doxorubicin
Daunorubicin

الشكل 19.39
طريقة إعطاء ومصير الدوكسوروبيسين والداونوروبيسين.

C. بليومايسين Bleomycin

هو مزيج من الببتيدات السكرية المختلفة والخالبة للنحاس والتي تسبب (مثل المضادات الحيوية الأنثراسايكلينية) قطع سلسلة DNA عبر تفاعلات مؤكسدة. إن البليومايسين نوعي للدورة الخلوية ويسبب توقف دورة التكاثر عند الطور G_2. ويستخدم البليومايسين بشكل رئيسي في معالجة سرطانات الخصية بالمشاركة مع الفينبلاستين والإيتوبوسايد. وتقترب معدلات الاستجابة إلى 100% عند إضافة السيزبلاتين إلى نظام المعالجة. البليومايسين فعال في علاج سرطانات الخلايا الشائكة واللمفومات، ولكنه ليس شافياً لها.

1. **آلية الفعل:** يبدو أن معقد DNA-bleomycin-Fe^{2+} يخضع لعملية تأكسدية ينتج عنها Bleomycin-Fe^{+3}، وهنا تتفاعل الإلكترونات المتحررة مع الأوكسجين لتشكيل جذور حرة (فوق أوكسيد أو هيدروكسيل) والتي تهاجم بدورها الروابط الفوسفورية ثنائية الإستر لجزيء الـ DNA مؤدية إلى تكسير السلسلة وحدوث الزوغانات الصبغية (الشكل 39-20).


DNA ـ بليومايسين ـ Fe^{+2}
DNA ـ بيلومايسين ـ Fe^{+3}
جذور سوبر أوكسيدية وهيدروكسيلية
انقطاعات في سلسلة الـ DNA

الشكل 20.39
البليومايسين يحدث انقطاعات في سلسلة DNA بواسطة عملية تأكسدية.

2. **المقاومة:** على الرغم من أن آليات حدوث المقاومة لم تفسر بعد، فلقد لوحظ عبر التجارب ازدياد مستويات إنزيمات Bleomycin Hydrolase (أو deamidase) و Glutathione-S-Transferase، كما أن ازدياد ضخ الدواء لخارج الخلية قد يساهم في إحداث المقاومة، وكذلك عمليات إصلاح الـ DNA.

3. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الدواء عبر العديد من الطرق منها: تحت الجلد، الحقن العضلي، الحقن الوريدي، والحقن داخل الأجواف Intracavitary. وترتفع مستويات الإنزيم المعطل للبليومايسين (وهو من نوع هيدرولاز) في العديد من الأنسجة (كالكبد والطحال) وتنخفض في الرئة وتكون معدومة في الجلد (الأمر الذي يفسر السمية الدوائية في هذه الأنسجة)، يطرح معظم الدواء دون تغير في البول من خلال الرشح الكبي، ولذا فمن الواجب تعديل الجرعة عند المرضى المصابين بقصور كلوي.

4. **التأثيرات الضائرة:** الانسمام الرئوي هو من أكثر التأثيرات خطورة، فالأمراض الرئوية تترقى من الخراخر والسعال والارتشاحات إلى إمكانية حدوث تليف قاتل (رئة البليومايسين). كما أن الإصابة بالحاصة والارتكاسات الجلدية المخاطية من الأمور الشائعة، ومن الشائع أن نرى تغيرات ضخامية في الجلد وزيادة التصبغات في أيدي المرضى المعالجين بهذا الدواء. كما تحدث الحرارة والعرواءات بنسبة عالية عكس التفاعلات التأقية الخطيرة والتي تحدث بنسبة قليلة. من النادر حدوث تثبيط نقي العظم.

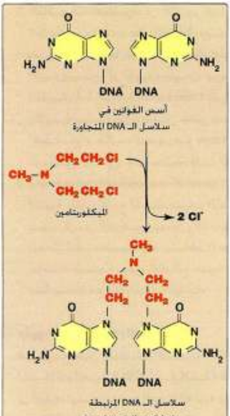
V. العوامل المؤلكلة

تمارس العوامل المؤلكلة تأثيراتها السامة للخلايا عبر الارتباط بشكل تساهمي مع مجموعات محبة للنوى موجودة في المكونات المتعددة الخلية. إن ألكلة جزئ DNA هي العملية الأساسية السامة للخلايا والمسؤولة عن قتل الخلايا الورمية. إن الأدوية المؤلكلة لا تميز بين الخلايا الآخذة بالتكاثر وتلك التي في حالة الراحة ولكنها أكثر سمية لتلك المنقسمة بسرعة كبيرة. وتستعمل بالمشاركة مع أدوية أخرى لمعالجة سرطانات صلبة ولمفاوية متعددة. وبالإضافة لكونها سامة للخلايا، فهي أدوية مطفرة ومسرطنة وربما تؤدي إلى سرطان ثانوي مثل الابيضاض الحاد.

A. ميكلوريثامين Mechlorethamine

تم تطوير هذا الدواء خلال الحرب العالمية الأولى وعرف باسم غاز الخردل Vesicant (الخردل الآزوتي Nitrogen Mustard). أدت قدرته المسببة لنقص الخلايا اللمفاوية إلى استعماله في علاج السرطانات اللمفاوية. وهو يدعى الدواء ثنائي الوظيفة Bifunctional Agent وذلك لأنه يرتبط بشكل تشاركي ويتفاعل عند موقعين منفصلين. يستخدم هذا الدواء بشكل رئيسي في علاج لمفوما هودجكن وبعض الأورام الصلدة.

1. **آليـة الفعـل:** يُنقل الميكلوريثامين إلى داخل الخلية حيث يشكل وسيطاً متفاعلاً يؤلكل النيتروجين N^7 لثمالة الغوانين في إحدى أو كلا سلسلتي جزئ DNA (الشكل


O
N
H2N
DNA
DNA
NH2
أسس الغوانين في سلاسل الـ DNA المتجاورة
CH2 CH2 Cl
CH3-N
CH2 CH2 Cl
الميكلوريثامين
2 Cl⁻
CH3
CH2
سلاسل الـ DNA المرتبطة بروابط كيميائية تساهمية

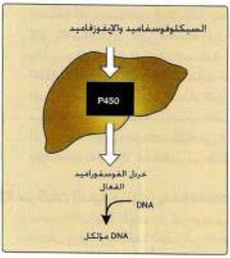
الشكل 21.39
ألكلة أسس الغوانين في DNA مسؤولة عن التأثير السام للميكلوريثامين.

21-39). تـؤدي هـذه الألكلة إلى ارتباط ثمالات الغوانين في سلاسـل DNA بروابط تسـاهمية و/أو نزع البيورين **مما** يسـهل تحطيم سلسـلة DNA. قد تسـبب الألكلة أيضـاً طفرات ناجمة عن سـوء الترميز. ومـع أن الألكلة تحدث في كل من الخلايا المتناسخة وتلك التي في حالة الراحة (أي أنه غير نوعي للدارة الخلوية)، فإن الخلايا الورمية المتكاثرة تبقى ذات حساسية أكبر خاصة تلك اللاتي في الطورين G1 و S.

2. **المقاومـة:** تعـزى المقاومـة إلى نقـص نفوذية الـدواء إلى داخل الخليـة وازدياد الارتباط مع الثيولات مثل الغلوتاثيون وتسريع عمليات إصلاح جزيئات الـ DNA.

3. **الحرائـك الدوائيـة:** إن هـذا الـدواء مركب غـير ثابت ولذلك يجـب أن يحضر محلولـه قبيـل إعطائه، كما أنه عامل مسـبب للبثور والتقرحـات Blistering Agent. ويعطى فقط حقناً وريدياً. لأن هذا الدواء ذو تفاعلية، فمن النادر أن يطرح.

4. **التأثيرات الضائرة:** وتتضمن: الغثيان والقيء الشـديدين (تأثير عصبي مركزي) [ملاحظة: نستطيع تخفيف هذين العرضين بإعطاء Ondansetron (أو Granisetron أوPalonosetron) مـع Dexamethasone قبـل إعطـاء الميكلوريثامـين.] كما يسـبب الدواء تثبيطاً خطيراً لنقي العظم الأمر الذي يحد من استعماله. وقد تتفعل بعض الأخماج الفيروسية الكامنة (كالحلأ النطاقي) بسبب تثبيط المناعة. ومن المشاكل الخطيرة تسـرب الدواء خارج الوعاء الدموي وإذا حدث ذلك فيجب عندئذ حقن المنطقة بمحلول ثيوسلفات الصوديوم متعادل التوتر والذي يستطيع تعطيل الدواء.



الشكل 22.39
تفعيل جملة السيتوكروم P450 بواسطة من السايكلوفوسفامايد والإيفوسفاميد.

B. سايكلوفوسفامايد وآيفوسفامايد

هما دواءان خردليان لهما نفس آليات التأثير والسمية تقريباً. ويتميزان عن غيرهما بإمكانيـة إعطائهما عن طريق الفم وبأن السـمية الخلويـة لا تظهر إلا بعد تحولهما إلى مسـتقلبات مؤلكلة والتي تتشـكل بعد عملية إرجاع تتواسـطها جملة السيتوكروم P450. وللدواءين طيف سـريري واسـع حيث يستخدمان، بشكل مفرد أو ضمن نظام علاجـي، في عـلاج أنواع مختلفة من الأمـراض الورمية كلمفوما بوركيت وسـرطان الثدي. يسـتعمل السـايكلوفوسـفامايد أيضاً، بجرعاته القليلة، في علاج أمراض غير ورمية المتلازمة النفروزية والتهاب المفاصل الرثياني المعند.

1. **آليـة التأثير:** السايكلوفوسـفامايد هـو من أكثر العوامل المؤلكلة اسـتخداماً. يتم تحويل كل من السايكلوفوسفامايد والآيفوسفامايد حيوياً بعد دخولهما إلى الجسم إلى مركبات هيدروكسـيلية وسيطة عبر جملة السايتوكروم P450 (الشكل 39-22). وبدورها تتعرض هذه الوسائط إلى تحطيم لبعض روابطها لتشكل المركبات الفعالة دوائيا وهي خردل الفوسـفوراميد والأكرولين. ويعتبر تفاعل خردل الفوسفوراميد مع جزئ الـ DNA الخطوة المسؤولة عن السمية الخلوية للدواء.

2. **المقاومـة:** تنجم عن زيادة عمليات إصلاح جزئيات DNA المعيبة، ونقص النفوذية لداخـل الخليـة، وتفاعل الدواء مع الثيـولات (كالغلوتاثيـون). ولا تحدث المقاومة المتصالبة بشكل دائم.

3. **الحرائـك الدوائية:** يعطى كل من الدواءيـن، خلافاً لمعظم العوامل المؤلكلة، عبر الطريق الفموي (الشـكل 39-23). تطرح كميات قليلة من الدواء الأصلي في البراز (بعد النقل الصفراوي) أو في البول بواسطة الرشح الكبي.

عبور الدواء للحاجز الدماغي - الدموي
الطريق الفموي مفضل
IV
ظهور المستقلبات في البول
السيكلوفوسفاميد

الشكل 23.39
طريق إعطاء ومصير السايكلوفوسفامايد.

4. **التأثـيرات الضائـرة:** إن تثبيط نقي العظم (وخاصة الكريـات البيض) والتهاب المثانـة النـزفي (الذي قد يـؤدي إلى تليف المثانة) هما من أهم الانسـمامات لكلا الدوائين (بعد الحاصة والغثيان والقيء والإسهال). وقد عزي التهاب المثانة النزفي إلى وجـود الأكرولـين في البول عند إعطاء السايكلوفوسـفامايد وإلى المسـتقلبات

السامة للآيفوسفاميد [ملاحظة: يتم تخفيف هذه المشكلة بإمهاء المريض بشكل كافٍ بالإضافة إلى حقن MESNA وريدياً (Sodium 2-mercaptoethane solfonate) والذي يبطل مفعول المركبات السامة.] تنتج الانسمامات الأخرى عن التأثير على الخلايا المنتشة germ cell كحدوث انقطاع الطمث والضمور الخصوي وانعدام المني والعقم. لقد شوهد الداء الوريدي الانسدادي في الكبد عند حوالي 25% من المرضى. كما سجلت نسب عالية تقريباً من الانسمامات العصبية عند المرضى المعالجين بجرعات عالية من Ifosfamide وربما يكون السبب هو مستقلبه Chloroacetaldehyde. قد تظهر سرطانات ثانوية بعد سنوات من المعالجة.

عبور الدواء للحاجز الدماغي الدموي
اللوموستين
الكارماستين
IV
ظهور المستقلبات في البول
الكارماستين/ اللوموستين

الشكل 24.39
طريقة إعطاء ومصير الكارماستين واللوموستين.

C. مركبات النايتروسواوريا Nitrosoureas

يوجد دواءان لهذه المجموعة: كارموستين Carmustine ولوموستين Lomustine وهما متقاربان بنيوياً. ويمكنهما العبور إلى الجملة العصبية المركزية ولذلك فهما يستعملان بشكل رئيسي في معالجة الأورام الدماغية. ولهما استعمال محدود في أورام الأخرى. [ملاحظة: الستريبتوزوسين Streptozocin هو دواء آخر من هذه المجموعة يمارس تأثيره السام بشكل اصطفائي على خلايا β في جزر لانغرهانس في المعثكلة ولذلك فهو يستخدم في علاج الأورام المفرزة للأنسولين Insulinomas.]

1. **آلية الفعل**: تمارس هذه الأدوية تأثيرها السام عبر الألكلة التي تربط سلاسل الـ DNA بروابط تساهمية فتثبط انتساخه وبالتالي تثبط تركيب كل من RNA والبروتينات. وعلى الرغم من أن ألكلة الـ DNA تحدث أيضاً في الخلايا التي في حالة راحة، فإن السمية الخلوية لهذه الأدوية تظهر في الخلايا المنقسمة فقط. ولذلك تستطيع الخلايا غير المنقسمة أن تنجو من الموت عبر إصلاح الـ DNA. كما تثبط هذه المركبات أيضاً عمليات إنزيمية رئيسية من خلال إضافة الكاربامويل إلى الحموض الأمينية في بروتينات الخلايا المستهدفة.

2. **المقاومة**: وهي مجهولة السبب، ولكن يعتقد بأنها تنتج عن إصلاح جزيئات الـ DNA وتفاعل الأدوية مع الثيولات.

3. **الحرائك الدوائية**: على الرغم من التشابه البنيوي بينهما، إلا أن الكارموستين يسرب وريدياً، بينما يعطى اللوموستين فموياً. ويتوزع كلا الدواءين في العديد من الأنسجة (مع عبور كبير إلى الجملة العصبية المركزية) بسبب طبيعتهما المحبة للدسم، كما يخضعان لاستقلاب واسع. يستقلب اللوموستين إلى مركبات فعالة. والكلية هي الطريق الرئيسي للإطراح.

4. **التأثيرات الجانبية**: وتتضمن: تثبيط النقي المتأخر بسبب النواتج الاستقلابية ويتطور عند الاستعمال طويل الأمد فقر الدم اللاتنسجي ولا تتعلق كل من السمية الكلوية والتليف الرئوي بمدة المعالجة [ملاحظة: يؤدي استعمال Streptozotocin إلى حدوث الداء السكري].

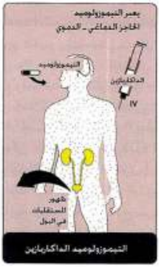
D. داكاربازين Dacarbazine

يستعمل الداكاربازين في علاج الميلانوما. وهو دواء مؤلكل يجب أن يخضع إلى تحول حيوي إلى المستقلب الفعال Methyltriazenoimidazole carboximide (MTIC) المسؤول عن فعالية الدواء كعامل مؤلكل عبر تشكيل شوارد ميثيل كاربونيوم القادرة على مهاجمة المجموعات المحبة للألكيل في جزيء الـ DNA. وبذلك، وبشكل مماثل للأدوية المؤلكلة الأخرى، يعزى التأثير السام للخلايا للداكاربازين إلى قدرة مستقلباته على إضافة على إضافة الميثيل إلى جزيء الـ DNA في الموقع O^6 من الغوانين. يسرب الداكاربازين حقناً عبر الوريد. ومن تأثيراته الضائرة الرئيسية الغثيان والقيء، ويحدث تثبيط النقي (نقص الصفيحات الدموية ونقص العدلات) في مرحلة متأخرة من المعالجة.

وقد تحدث سمية كبدية مع انسداد وعائي كبدي في المعالجات طويلة الأمد.

E. تيموزولومايد Temozolamide

إن معالجة أورام الدماغ صعبة، وقد تمت الموافقة مؤخراً على استعمال التيموزولومايد في علاج أورام الخلايا الدبقية والنجمية غير المصنعة المعندة على المعالجة. التيموزولومايد ذو صلة بالداكاربازين حيث أن كلا الدواءين يخضعان للتحول حيوي إلى مستقلب فعال هو MTIC الذي ربما يكون مسؤولاً عن إضافة الميثيل إلى DNA في الموقع O^6 من الغوانين. ولكن خلافا للداكاربازين فإن التيموزولومايد لا يحتاج جملة السايتوكروم P450 في تحوله الحيوي الاستقلابي، وإنما يخضع إلى تحول كيميائي في pH الفيزيولوجية الطبيعية. بإمكان التيموزولومايد أيضا أن يثبط إنزيم الإصلاح، O^6-guanine-DNA-alkyltransferase. ومما يميز التيموزولومايد عن الداكاربازين هو قدرة الأول على عبور الحاجز الدموي الدماغي. يعطى التيموزولوميد عبر الطريق الفموي وهو ذو توافر حيوي فموي ممتاز. يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته عن طريق البول (الشكل 39-25). يؤخذ التيموزولوميد لمدة خمسة أيام متوالية ويعاد أخذه كل 28 يوم. أما تأثيراته السمية الرئيسية فهي مشابهة لتلك التي للداكاربازين: الغثيان والإقياء، ويحدث تثبيط النقي (نقص الصفيحات الدموية ونقص العدلات) في مرحلة متأخرة من المعالجة.


يعبر التيموزولوميد الحاجز الدماغي - الدموي
التيموزولوميد
الداكاربازين
IV
ظهور المستقلبات في البول
التيموزولوميد الداكاربازين

الشكل 25.39
طريقة إعطاء ومصير التيموزولوميد والداكاربازين.

E. بعض العوامل المؤلكلة الأخرى

يستخدم الميلفالان Melphalan (مشتق من الخردل الآزوتي ويحوي على الفينيل ألانين) في علاج الورم النقوي المتعدد، وهو عامل مؤلكل ثنائي الوظيفة، ويمكن أن يعطى فمويا ولكن التراكيز البلازمية تختلف من مريض لآخر بسبب التغيرات في الامتصاص والاستقلاب المعوي. يتم ضبط الجرعة بشكل دقيق من خلال مراقبة تعداد الصفحيات وكريات الدم البيضاء. أما الكلورامبوسيل فهو عامل مؤلكل آخر ثنائي الوظيفة يمكن أن يستعمل في الابيضاض اللمفاوي المزمن. إن لكلا الدواءين تأثيرات دموية سمية معتدلة مع إحداث إزعاج هضمي. هناك أيضا البيوسولفان Busulfan الفعال ضد ابيضاض الخلايا المحببة المزمن، ويعطى أيضا عن طريق الفم، وهو عامل مؤلكل ثنائي الوظيفة يمكن أن يثبط النقي، كما يمكن ان يسبب تليفا رئويا عند المسنين. إن جميع هذه الأدوية، كبقية العوامل المؤلكلة، يمكنها إحداث ابيضاض دم ثانوي.

VI. مثبطات النبيبات المجهرية

مغزل الانقسام هو جزء من هيكل أكبر داخل الخلية (الهيكل الخلوي) وهو أساسي من أجل حركة البنى الخلوية في الهيولى في خلايا حقيقيات النوى. يتكون مغزل الانقسام من الصبغيات والنبيبات المجهرية التي تتركب من بروتين التوبيولين Tubulin. والمغزل أساسي أيضاً من أجل الانقسام المتساوي لـ DNA وتوزعه على الخليتين المتشكلتين عند انقسام خلية حقيقية النواة. إن مواد عديدة مشتقة من النباتات يمكنها أن تعطل هذه العمليات، وتستخدم كأدوية مضادة للسرطان وذلك عبر التأثير على التوازن الحاصل بين الأشكال المبلمرة وغير المبلمرة للنبيبات المجهرية ومنه إحداث التأثير السام للخلايا.

A. فينكرستين Vincristine (VX) وفينبلاستين Vinblastine (VBL)

هما مركبان مرتبطان بنيوياً، مشتقان من نبات العناقية Periwinkle Plant يدعى Vinca Rosea، ولأجل هذا يشار للدواءين باسم قلويدات الـ Vinca (Vinca aldaloids). يوجد دواء جديد مشابه لهما من حيث البنية ولكنه أقل سمية هو الفينوريلبين (VRB)

Vinorelbine. تختلف الاستطبابات العلاجية لقلويدات Vinca على الرغم من التشابه البنيوي الكبير بينها. وهي بشكل عام تعطى بالمشاركة مع أدوية أخرى. يستخدم VX في علاج الابيضاض اللمفاوي الأرومي الحاد عند الأطفال وورم ويلمز وساركوما إيوينغ ولمفومات هودجكن ولاهودجكن بالإضافة إلى بعض الأورام التنشؤية سريعة النمو. [ملاحظة: الاسم التجاري لـ VX هو Oncovin، وهو الحرف O الموجود في نظام POMP المستخدم في علاج الابيضاض، وفي نظام MOPP المستخدم في علاج لمفوما هودجكن. ونظراً لانخفاض قدرة VX على تثبيط نقي العظم فإنه يستخدم في عدد من البروتوكولات العلاجية الأخرى.] يعطى VBL مع البليومايسين والسيزبلاتين لعلاج سرطانة الخصية المنتقلة، كما ويستخدم في علاج لمفومات هودجكن ولاهودجكن الجهازية. ويفيد VBL في علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم كعلاج وحيد أو مشركا مع السيزبلاتين.

1. **آليـة الفعل:** إن VX و VBL دواءان نوعيان للدارة الخلوية وللطور الخلوي التكاثري حيث أنهما يثبطان الانقسام في طور Metaphase. وإن ارتباطهما مع بروتين النبيبات المجهرية، التوبيولين، والمعتمد على GTP، يثبط عملية بلمرة التوبيولين لتشكيل النبيبات المجهرية وبدلاً من ذلك تتشكل تكدسات شبه بللورية مكونة من ثنائيات التوبيولين والدواء المؤلكل. وتكون النتيجة سوء وظيفة الجهاز المغزلي وتجميده في طور الـ Metaphase الأمر الذي يمنع هجرة الصبغيات وتكاثر الخلية (الشكل 39-26).

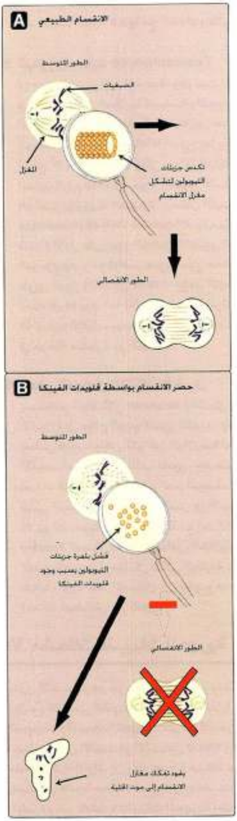
2. **المقاومـة:** لقد أظهرت الخلايا المقاومة زيادة في ضخ VX و VBL و VRB عن طريق P-glycoprotein الموجود في الغشاء الخلوي، كما أن التغيرات البنيوية في تركيب بروتين التوبيولين قد تؤثر أيضاً على ارتباط قلويدات الفينكا.

3. **الحرائك الدوائيـة:** يؤدي التسريب الوريدي لهذه الأدوية إلى تأثيرات سمية للخلايا وموت خلوي سريعين، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث فرط حمض البول في الدم نتيجة أكسدة البيورينات (المتحررة من جزيئات DNA المتجزئة) إلى حمض البول. يتم تخفيف فرط حمض البول في الدم بإعطاء مثبط إنزيم الكزانثين أوكسيداز Allopurinol. تتركز قلويدات الـ Vinca في الكبد حيث تستقلب بواسطة جملة السيتوكروم P450. يتم الإطراح عبر الصفراء والبراز. يجب تعديل الجرعة عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية والانسداد الصفراوي.

4. **التأثيرات الضائرة:** يشترك كل من VX و VBL في بعض الانسمامات، مثل: التهاب الوريد أو التهاب النسيج الخلوي بسبب تسرب الدواء المحقون خارج الوريد، بالإضافة إلى الغثيان والقيء والإسهال والحاصة. ولكنهما يختلفان في بعض التأثيرات الضائرة، حيث أن الفينبلاستين يثبط نقي العظم بشكل أكبر من VX بينما يترافق اعتلال الأعصاب المحيطية (تشوش الحس، فقدان المنعكسات وسقوط القدم والرنح) مع استخدام الـ (VX). يحدث الإمساك بشكل أكثر تواتراً مع الـ (VX) والذي يسبب أيضاً متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار. تسرع الأدوية المضادة للإختلاج مثل الفينيتوئن والفينوباربيتال والكاربامازبين من استقلاب الـ (VX)، بينما تبطئ الأدوية الآزولية المضادة للفطور من هذا الاستقلاب ويعد نقص المحببات تأثيراً محدداً لجرعة الـ (VRB).

B. باكليتاكسيل ودوسيتاكسيل Paclitaxel And Docetaxel

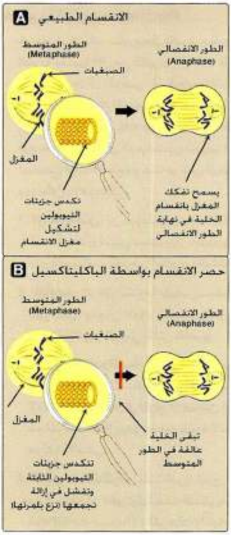
الباكليتاكسيل (المعروف باسم: تاكسول) هو دواء نصف تركيبي، وهو الدواء الأول استعمالاً من عائلة الـ Taxane المستخدمة في العلاج الكيميائي للسرطان، وقد أصبح متوافراً حالياً من خلال القيام بتعديلات كيميائية على سليفه الموجود في


A
الانقسام الطبيعي
الطور المتوسط
الصبغيات
المغزل
تكدس جزيئات التيوبولين لتشكل مغزل الانقسام
الطور الانفصالي
B
حصر الانقسام بواسطة قلويدات الفينكا
الطور المتوسط
فشل بلمرة جزيئات التيوبولين بسبب وجود قلويدات الفينكا
الطور الانفصالي
يقود تفكك مغزل الانقسام إلى موت الخلية

الشكل 26.39
آلية تأثير مثبطات النبيبات المجهرية.

إبر شجيرات الطقسوس (Yew Species)، حيث يؤدي تبديل السلسلة الجانبية إلى إنتاج الدوسيتاكسيل ذي الفعالية الأكبر. لقد أظهر الباكليتاكسيل فعالية جيدة في علاج سرطانات المبيض المتقدمة وسرطان الثدي المنتقل، كما تم الحصول على نتائج مرضية عند مشاركته مع السيزبلاتين لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا. يبدي الدوسيتاكسيل فوائد مذهلة مع تأثيرات جانبية أقل عند استخدامه في معالجة الحالات السابقة.

1. **آلية الفعل:** الدواءان فعالان في الطور G_2/M من الدورة الخلوية، فهما يرتبطان بشكل عكوس بتحت الوحدة توبيولين-β، ولكنهما وخلافاً لقلويدات Vinca فهما يعززان بلمرة وثباتية البوليمير أكثر من تفككه (الشكل 39-27). ولذلك فهما يحرفان عملية البلمرة-ونزع البلمرة نحو تشكيل نبيبات مجهرية بكمية كبيرة وذات بنية كيميائية ثابتة ولكنها غير وظيفية، مسببين بذلك منع الهجرة الصبغية، ويؤدي هذا في النهاية إلى موت الخلية.
2. **المقاومة:** تترافق المقاومة مع وجود البروتين السكري- P المضخِّم أو مع طفرة تطال تركيب التوبيولين.
3. **الحرائك الدوائية:** يسرب الدواءان وريدياً ولهما نفس الحرائك الدوائية، ويتوزعان بشكل كبير دون أن يعبر أي منهما إلى الدماغ ويستقلبان بواسطة جملة السيتوكروم P450 ويطرحان عبر الصفراء ولذلك فمن غير الضروري تعديل الجرعة عند وجود سوء وظيفة كلوية، ولكن يتوجب تعديلها عند حدوث سوء الوظيفة الكبدية.
4. **التأثيرات الضائرة:** إن الانسمام المحدِّد للجرعة لهذين الدواءين هو نقص العدلات. [ملاحظة: يجب ألا يعطى هذا الدواء للمرضى الذين يكون لديهم تعداد الكريات المعتدلة أقل من 1500 كرية mm^3/.] وتتم الوقاية من هذا التأثير الجانبي عبر إعطاء العامل الإنساني الحاثّ لسلسة المحببات (*Filgrastim*). قد يتطور اعتلال الأعصاب المحيطية مع إعطاء أي من هذين الدواءين. وقد لوحظ حدوث بطء قلب غير عرضي عابر عند المعالجة بالباكليتاكسيل، واحتباس السوائل عند إعطاء الدوسيتاكسيل ولذلك لا يستطب الدواء الأخير عند المرضى المصابين بالأمراض القلبية. قد تحدث الحاصة، ولكن من غير الشائع حدوث القيء أو الإسهال. يتوجب أن يعطى المريض المعالج بالباكليتاكسيل جرعات مسبقة من الديكساميتازون وDiphenhydramine وحاصرات الهيستامين H2 خوفاً من حدوث تفاعلات فرط الحساسية (الزلة والشرى وهبوط الضغط).


A الانقسام الطبيعي
الطور المتوسط (Metaphase)
الطور الانفصالي (Anaphase)
الصبغيات
المغزل
تكدس جزيئات التيوبولين لتشكيل مغزل الانقسام
يسمح تفكك المغزل بانقسام الخلية في نهاية الطور الانفصالي
B حصر الانقسام بواسطة الباكليتاكسيل
الطور المتوسط (Metaphase)
الطور الانفصالي (Anaphase)
الصبغيات
المغزل
تبقى الخلية عالقة في الطور المتوسط
تتكدس جزيئات التيوبولين الثابتة وتفشل في إزالة تجمعها (نزع بلمرتها)

الشكل 27.39
يثبت الباكليتاكسيل النبيبات الدقيقة ما يجعلها غير وظيفية (عاطلة).

VII. الهرمونات الستيرويدية ومعاكساتها

الأورام الحساسة للهرمونات الستيرويدية هي إما 1) مستجيبة للهرمونات حيث يتراجع الورم بعد تطبيق العلاج بالهرمون؛ 2) معتمدة على الهرمونات وهنا يتراجع الورم إذا أزيلت المنبهات الهرمونية؛ أو 3) تتضمن الآليتين معاً. وتكون المعالجة الهرمونية في الأورام المستجيبة للهرمونات ملطفة غالباً، ما عدا في حالة استخدام التأثير السام للخلايا للكورتيكويدات السكرية (مثل البردنيزون Prednisone) في اللمفومات. أما التحريضات الهرمونية في الأورام المعتمدة على الهرمونات فيمكن إزالتها جراحياً (كما في استئصال الخصيتين عند المصابين بسرطان البروستات المتقدم) أو دوائياً (كما في سرطان الثدي الذي يمكن معالجته بالتاموكسيفين وهو المضاد الإستروجيني الذي يمنع تأثير الأستروجين المنبه لخلايا الثدي السرطانية). ولكي يؤثر الهرمون الستيرويدي على الخلية ينبغي أن تحتوي هذه الخلية على مستقبلات نوعية له (الشكل 39-28 A).

A. البريدنيزون Prednisone

هو مضاد التهاب ستيرويدي قشري سكري تركيبي قوي، ويملك صفات ستيروئيدية قشرية معدنية أقل من الكورتيزول. لقد ظهرت فائدة هذا المركب في علاج اللمفومات بعدما تبين أن المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ والتي تترافق مع زيادة إفراز الكورتيزول يحدث لديهم نقص لمفاويات الدم وتراجع في الكتلة اللمفاوية. [ملاحظة: إن الكورتيزول بجرعاته العالية يسبب انحلال الخلايا اللمفاوية مؤدياً إلى ارتفاع قيم حمض البول في الدم بسبب تخرب اللمفاويات.] يستخدم البريدنيزولون بشكل أساسي لإحداث هجوم عند مرضى ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد وفي علاج لمفوما هودجكن ولاهودجكن.

1. **آليـة الفعـل:** إن البردنيزون بحد ذاته غير فعال، وينبغي أولاً أن يرجع بإنزيم (11-β-هدروكسي ستيرويد ديهيدروجيناز) إلى البريدنيزولون والذي يرتبط بدوره بمستقبل يحرض إنتاج بروتينات معينة (الشكل 39-A28).

2. **المقاومة:** تترافق المقاومة بغياب المستقبل البروتيني أو بطفرة تنقص ألفة المستقبل للهرمون. ومع أن المعقد مستقبل-هرمون يتكون في بعض الخلايا المقاومة، فإن مرحلة التعبير الجيني تتأثر ظاهرياً.

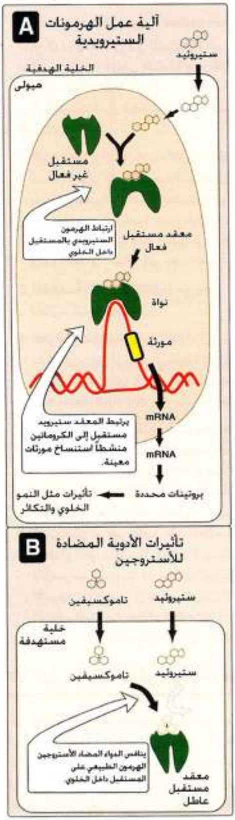
3. **الحرائـك الدوائيـة:** يمتص البريدنيزون فموياً بسهولة، وهو كغيره من الكورتيكوئيدات السكرية يرتبط بالألبومين البلازمي والترانس كورتين، ويخضع لإضافة هدروكسيل في الموقع 11 ليتحول إلى بريدنيزولون في الكبد. إن البريدنيزولون هو المركب الفعال وهو يخضع بدوره لإضافة غلوكوروتيد ومن ثم يفرز في البول مع مركبه الأصلي.

4. **التأثيرات الضائرة:** يملك البريدنيزون العديد من التأثيرات الجانبية التي تترافق مع استخدام الكورتيكوئيدات السكرية. فهو يزيد فرصة التعرض للإنتان (بسبب فعله الكابت للمناعة) والقرحات والتهاب البنكرياس، كما يسبب ارتفاع سكر الدم وتشكل الساد والزرق وتخلخل العظام وتبدلات المزاج (شمق أو نفاس).

B. التاموكسيفين Tamoxifen

هو معاكس للإستروجين، وتشبه بنيته بنية الإستروجين الصنعي داي إيثيل ستيلبيسترول Diethylstilbestrol ويستخدم (كخط أول) لمعالجة سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الإستروجينية. يملك التاموكسيفين فعالية إستروجينية ضعيفة ويصنف كمعدِّل انتقائي لمستقبلات الإستروجين Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)، وهناك معدِّل آخر كالسابق تم اعتماده في علاج سرطان الثدي عند النساء بعد سن الضهي هو Toremifene. كما أنه يستخدم وقائياً لتخفيض احتمالات الإصابة بسرطان الثدي عند النساء ذوات الخطورة العالية. ولا ينصح باستخدام التاموكسيفين لأكثر من 5 سنوات نظراً لتأثيراته المحتملة في تحريض آفات مؤهبة للخباثة Premalignant Lesions وذلك طبسبب خواصه الإستروجينية.

1. **آلية الفعل:** يرتبط التاموكسيفين بالمستقبل الإستروجيني لكن المعقد الناتج يكون غير فعال في النسخ. مما يعني فشله في حث الاستجابة المورثية للإستروجين وبالتالي لا يتم اصطناع RNA (الشكل 39-28 B) وتكون النتيجة نفاذ مستقبلات الأستروجين (تنظيم أدنى) ولجم التأثيرات المحفزة للنمو للهرمون الطبيعي الهرمونات الطبيعية وعوامل النمو الأخرى على النمو. [ملاحظة: يتنافس الإستروجين مع التاموكسيفين، ولذلك يستخدم التاموكسيفين عند النساء قبل سن الضهي مع


A
آلية عمل الهرمونات الستيرويدية
ستيروئيد
الخلية الهدفية
هيولى
مستقبل غير فعال
ارتباط الهرمون الستيرويدي بالمستقبل داخل الخلوي
معقد مستقبل فعال
نواة
مورثة
mRNA
mRNA
يرتبط المعقد ستيرويد مستقبل إلى الكروماتين منشطاً استنساخ مورثات معينة.
بروتينات محددة
تأثيرات مثل النمو الخلوي والتكاثر
B
تأثيرات الأدوية المضادة للأستروجين
ستيروئيد
تاموكسيفين
خلية مستهدفة
ستيروئيد
تاموكسيفين
يتنافس الدواء المضاد الأستروجين الهرمون الطبيعي على المستقبل داخل الخلوي
معقد مستقبل عاطل

الشكل 28.39
تأثير الهرمون الستيرويدي والأدوية المضادة للإستروجين.

أحد مشابهات الهرمون المطلق لحاثات الأقناد GNRH مثل Leuprolide الذي يؤدي لخفض مستويات الإستروجين.] ولا يتعلق تأثير التاموكسيفين بأي طور من أطوار الدورة الخلوية.

2. **المقاومة**: تنتج المقاومة عن نقص إلفة الدواء للمستقبل أو وجود مستقبل غير وظيفي.

3. **الحرائك الدوائية**: التاموكسيفين فعال إذا أعطي فموياً، ويستقلب جزئياً في الكبد. تملك بعض المستقلبات صفات مشابهة في حين تملك مستقلبات أخرى صفات معاكسة. يطرح الدواء الأصلي مع مستقلباته في الصفراء بشكل رئيسي ومن ثم إلى البراز (الشكل 39-29).

مستقلبات ودواء غير متغير (غير مستقلب) مطروح في الصفراء إلى البراز
تاموكسيفين

الشكل 29.39
طرق إعطاء ومصير التاموكسيفين.

4. **التأثيرات الضائرة**: تشبه التأثيرات الجانبية للتاموكسيفين تلك الناتجة عن الإستروجين الطبيعي بما فيها الهبات الساخنة والغثيان والقيء والطفح الجلدي والنزف المهبلي والتهيج (بسبب الارتفاع الخفيف في الفعالية الإستروجينية للدواء وبعض مستقلباته). قد نضطر لإيقاف العلاج إذا حدث فرط كالسيوم الدم. وقد يزيد التاموكسيفين شدة الألم إذا انتقل الورم إلى العظم، كما أن له القدرة على إحداث سرطان بطانة الرحم. تشمل التأثيرات السمية الأخرى الصمات الخثرية والتأثير على الرؤية. [ملاحظة: لقد احتلت مثبطات الأروماتاز دوراً هاماً في معالجة سرطان الثدي نظراً لتأثيراتها الجانبية الأخف.]

C. مثبطات الأروماتاز Aromatase Inhibitors

يعتبر تفاعل الأروماتاز مسؤولاً عن الاصطناع خارج الكظري للإستروجين من الأندروستينيديون والذي يحدث في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات والجلد ونسيج الثدي بما فيها خباثات الثدي. وتعتبر هذه الأماكن مصدراً هاماً للإستروجين في مرحلة ما بعد الضهي. وتؤدي مثبطات الأروماتاز إلى إنقاص اصطناع الإستروجين عند المصابات.

1. Aminoglutethimide: كان هذا المركب أول مثبطات الأروماتاز استخداماً في علاج سرطان الثدي المنتقل عند النساء بعد سن الضهي. وقد أبدى قدرته على تثبيط كل من الاصطناع الكظري للبريغنينولون (وهو أحد طلائع الإستروجين) من الكولسترول وكذلك الاصطناع خارج الكظري. وبما أن هذا الدواء يثبط أيضاً اصطناع الهيدروكورتيزون والذي يحرض ارتفاعاً معاوضاً في إفراز الهرمون الموجه الكظري كافيا لإزالة التأثير المثبط السابق فإن هذا الدواء عادة ما يعطى مع الهيدروكورتيزون. وقد استبدل الدواء بمثبطات الأروماتاز الأحدث (انظر فيما بعد) بسبب خواصه غير الانتقائية وتأثيراته غير المرغوبة والحاجة لإعطاء الهيدروكورتيزون معه.

2. Anastrozole and Letrozole: هما مركبان غير ستيروئيديان، وهما من مثبطات الأروماتاز الإيميدازولية. ولهما أفضلية في علاج سرطان الثدي بسبب: 1) أشد تأثيراً (فهما يثبطان تفاعل الأروماتاز بنسبة تفوق 96% مقارنة بـ Aminoglutethimide الذي يثبطها بنسبة أقل من 90%، 2) هما أكثر انتقائية من Aminoglutethimide، 3) لا تحتاج لإضافة الهيدروكورتيزون، 4) لا تحرض سرطان بطانة الرحم، 5) وهي خالية من التأثيرات الأندروجينية التي تحدث في سياق استخدام مثبطات الأروماتاز الستيرويدية. وبالرغم من أنها أدوية خط ثان بعد التاموكسيفين في علاج سرطان الثدي المعتمد على الهرمونات في أمريكا فإنها تعدُّ أدوية خط أول

في بعض البلدان لعلاج سرطان الثدي عند النساء بعد سن الضهي. وهي فعالة فموياً وتسبب كبتاً كاملاً تقريباً لاصطناع الإستروجين وتصفى بشكل رئيسي بالاستقلاب الكبدي.

3. Exemestane: مثبط ستيرويدي غير عكوس للأروماتاز ويمتص جيداً بالطريق الفموي وذو توزع واسع في الجسم ويستقلب كبدياً بجملة CYP3A4 الإنزيمية ولم تذكر له تداخلات دوائية، ونظراً لطرح مستقلباته في البول فيجب ضبط جرعاته عند المرضى بالقصور الكلوي، تضم تأثيراته السمية بشكل رئيسي الغثيان والتعب والهبات الساخنة والعد وتبدلات الأشعار.

D. البروجستينات Progestins

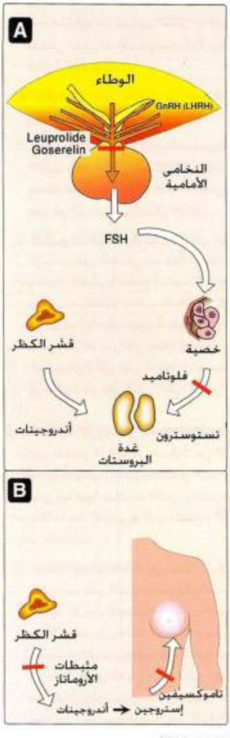
لقد كان Megestrol Acetate سابقاً أكثر البروجستينات استخداماً في علاج التنشؤات البطانية الرحمية والثديية الانتقالية والحساسة للهرمونات، وهو فعال فموياً. وتقارن بـه الأدوية الأخرى عند إجراء التجارب السريرية عليها. ومع ذلك فقد حلت محله مثبطات الأروماتاز.

E. Leuprolide و Goserelin

يُفرَز الهرمون المطلق للموجهات القندية Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) بشكل طبيعي من الوطاء ويحرض النخامى الأمامية لإفراز الهرمونات الموجهة القندية وهي الهرمون الملوتن (LH وهو المنبه الرئيسي لإفراز التستوسترون من الخصية) والهرمون الجريبي (FSH الذي ينبه إفراز الإستروجين). ويعتبر كل من المركبين الصنعيين اللاببتيديين Leuprolide و Goserelin من مشابهات GnRH. وكمشابهات لـ GnRH فهي تأخذ مكانه على مستقبله في النخامى مؤدية إلى إزالة تأثيره وبالتالي تثبيط تحرر الـ FSH والـ LH انخفاض كل من الأندروجين والإستروجين (الشكل 39-30). إن الاستجابة لـ Leuprolide في سرطان البروستات تكافئ تلك المشاهدة في استئصال الخصية أو الخصيتين الجراحي إضافة إلى تراجع الورم وتحسن الألم العظمي. كما أن لهذين الدواءين بعض الفائدة في علاج النساء اللاتي لديهن سرطان ثدي متقدم قبل سن الضهي. وقد حل هذان الدواءان بشكل واسع محل الإستروجينات في علاج سرطان البروستات. يتوافر Leuprolide بأشكال: 1) مستحضرات بطيئة التحرر، 2) تحت جلدية، و 3) حقن عضلية بطيئة التحرر وذلك لعلاج سرطانة البروستات المنتقلة. في حين يستخدم Goreselin acetate بشكل غرسات ضمن العضلات، وقد ترتفع مستويات الأندروجين في البداية، ثم تنخفض لتصل إلى المستويات الإخصائية. تشمل التأثيرات الجانبية العنانة والهبات الساخنة والوهيج الورمي وكلها ضئيلة إذا ما قورنت بتلك المشاهدة في سياق المعالجة بالإستروجين.

F. الإستروجينات Estrogens

استخدمت الإستروجينات فيما مضى لعلاج سرطان البروستات مثل داي إيثيل ستيلبيسترول Diethylstilbesrol وإيثينيل إستراديول Ethinylestradiole. ولكن قد حلت محلها بشكل كبير مشابهات GnRH نظراً لتأثيراتها الجانبية القليلة. تثبط الإستروجينات نمو النسيج البروستاتي من خلال إحصار تركيب LH وبالتالي إنقاص اصطناع الأندروجين في الخصية، وبالتالي فهي تؤثر على الأورام المعتمدة على الأندروجين. ولكن الإستروجينات قد تسبب مشكلات خطيرة كالصمات الخثرية واحتشاء القلب والسكتات وارتفاع كالسيوم الدم، كما تسبب التثدي والعنانة عند الرجال.



الشكل 30.39
تأثيرات بعض مضادات السرطان على الجهاز الصماوي. A. في معالجة سرطان البروستات. B. في معالجة سرطان الثدي بعد سن اليأس. GnRH (LHRH) الهرمون المحرر للغونادوتروبين (الهرمون المحرر للهرمون الملوتن).

Bicalutamide - Nilutamide - Flutamide .G

هـي مضـادات أندروجينية صنعية غير سـتيرويدية، تسـتخدم في معالجة سـرطان البروسـتات، وتتنافس مع الهرمون الطبيعي على الارتباط مع مسـتقبل الأندروجين وتمنع حدوث تبادل المواقع على النواة (الشكل 39-30). يستقلب Flutamide إلى مشتق فعال مضاف له الهدروكسي ويرتبط بمستقبل الأندروجين. ويحصر Flutamide تأثير التستوسـتيرون المثبط لإفراز موجهة الغدد التناسـلية، ويعطى دومـا مع Leuprolide أو Goserelin اللذيـن يقومان بإزالة تحسـس المحور الوطائـي النخامي. وتعطى هذه المضادات الأندروجينية فموياً. [ملاحظة: يعطى الفلوتاميد 3 مرات يومياً فيما يعطى الآخران مرة واحدة يومياً.] تتم تصفية هذه الأدوية كلوياً وتشمل التأثيرات الجانبية التثدي والانزعاج الهضمي، وقد يسـبب الفلوتاميد قصوراً كبدياً في حين قد يسـبب النيلوتاميد اضطرابات بصرية.

VIII. الأضداد وحيدة النسيلة Monoclonal antibodies

لقـد غـدت الأضداد وحيدة النسـيلة حقـلاً هاماً لتطويـر المعالجة المضادة للسـرطان والأمراض الأخرى غير التنشـؤية بسـبب كونها موجهة لأهداف محددة وقلة تأثيراتها الجانبيـة وهـي تنتج عـن اللمفاويات B (من الفئـران أو الهامسـتر الممنعين) وترتبط باللمفاويات B الحية في النسـيج الورمي، ثم يمكن للخلايا الهجينة الناتجة أن تتناسـل بشكل مستقل، وستعطي كل نسيلة بدورها أضداداً موجهة ضد نموذج مستضدي محدد. لقد سـاعدت تقنية التأشـيب على اصطناع أضداد بشرية مما مكن من تجاوز المشاكل المناعية التي كانت تحدث سابقاً لدى استخدام أضداد الفئران. حيث تتوافر حالياً عدة نسائل من الأضداد في أمريكا لعلاج السرطان، وسنتكلم عن Trastuzumab و Rituximab و Bevacizumab و Cetuximab. وهنـاك أيضاً Gumetozumab Ozogamicin وهو ضد وحيد النسـيلة مقترن بسـم نباتي ويرتبط بـ CD33 —— وهو مستقبل في سطح خلايا اللوكيميا عند 80% من المرضى بالابيضاض النقوي الحاد. وكذلك هناك Alemtuzumab الفعال في علاج الابيضاض اللمفاوي المزمن بالخلايا B والذي لم يعد يسـتجيب للأدوية الأخرى. وأخيراً I^{131}-Tositumomab المستعمل في لمفوما لاهودجكن الناكسة.

Trastuzumab .A

يشـاهد فرط تعبير للبروتين المستقبل لعامل النمو البشـروي البشري العابر للغشاء Transmembrane Human Epidermal Growth Factor-Receptor Protein 2 (HER2) عند 30-25% من مريضات سرطان الثدي الانتقالي. Trastuzumab هو مادة مؤشبة Recombinant عن DNA وهو ضد بشري وحيد النسيلة موجه بشكل خاص نحو الجزء Domain خارج الخلوي للمسـتقبل (HER2) والذي يمتلك فعالية بروتـين كيناز متأصلة. يعطى الدواء عادة مع Paclitaxel ويسـتطيع إحداث تراجع في سـرطان الثدي والانتقالات في نسـبة قليلة من المرضى. [ملاحظة: يوجد على الأقل خمسـون من إنزيمات تيروزين كيناز التي تتواسـط النمو أو الانقسـام الخلوي من خلال فسـفرة بروتينات الإشارة، ولها دور في تطور العديد من التنشؤات بآليات غير معروفة.] يرتبط Trastuzumab بمواقع HER2 في سرطان الثدي ويثبط تكاثر الخلايا التي تحتوي على تعبير مفرط للبروتين HER2 وبالتالي إنقاص عدد الخلايا في الطور S.

1. **آليـة الفعـل**: إن آلية عمله ما زالت غير واضحة كمضاد للسـرطان وقد اقترحت عدة آليات منها التنظيم الأدنى لمستقبلات HER2، أو تحريض سمية خلوية معتمدة علـى الأضداد، أو نقص اصطناع الأوعية بسـبب التأثير على عامل النمو البطاني الوعائـي. وتتجه الجهود حاليـاً نحو تحديد المرضى المصابين بـالأورام الذين قد يستفيدوا من الدواء.

2. **الحرائك الدوائية**: يعطى الدواء وريدياً وهو لا يجتاز الحاجز الدموي الدماغي.

3. **التأثيرات الضائرة**: إن أشد التأثيرات الجانبية خطورة هي قصور القلب الاحتقاني، وتزداد السـمية سـوءاً عند إعطائه مع Anthracycline. ويجب الحذر الشـديد عند إعطائه للمرضى الذين لديهم سـوء وظيفة قلبية سـابق. تضم التأثيرات الضائرة الأخـرى حمى وعرواءات تتعلق بالتسـريب الدوائي، وكذلك: صداع، دوار، غثيان، قيء، ألم بطني، ألم ظهري. ولكن هذه التأثيرات يمكن تحملها. يجب توخي الحذر عنـد اسـتعمال الدواء عنـد المرضى الذين لديهم فرط حساسـية تجـاه البروتين الموجود في مبيض الهامسـتر الصيني أو للكحول البنزيلي (حيث يمكن اسـتخدام الماء المعقم بدلاً من محلول قاتل للجراثيم لإعداد الحقنة.)

Rituximab .B

لقد كان هذا المركب أول الأضداد وحيدة النسيلة استخداماً في علاج السرطان، وهو مصنع بالهندسـة الوراثية ومخلط موجه ضد المستضد CD20 على سطوح اللمفاويات B السـليمة والخبيثـة. يلعـب CD20 دوراً في تفعيل بدء الدورة الخلويـة وتمايزها وهو موجـود (تقريباً) في جميع الخلايا-B في لمفوما لاهودجكن ولكنه لا يوجد في الخلايا النقويـة الأخرى، وقد تبين الدور الفعال لهذا الـدواء في علاج اللمفوما التالية لزرع الأعضاء وكذلك في الابيضاض اللمفاوي المزمن.

1. **آليـة الفعـل**: يرتبط الجزء Fab في Rituximab بالمسـتضد CD20 علـى اللمفاويات البائية B، في حين يقوم الجزء Fc بتعزيز الوظيفة المناعية بما فيها المتممة والمناعة الخلطية والسـمية الخلوية للخلايا B. يسـتخدم هذا الضد عـادة مع أدوية أخرى مضادة للسـرطان مثل السايكلوفوسفامايد والدوكسوروبيسين و VX والبريدنيزون (CHOP).

2. **الحرائك الدوائية**: يسرب الدواء وريدياً ويسبب نفاذاً سريعاً لخلايا B (الطبيعية والخبيثة)، ولمْ يعرف بعد مصير هذا الدواء.

3. **التأثـيرات الضائـرة**: قـد تكـون التأثيرات الجانبية الشـديدة مميتـة، من المهم تسـريبه ببـطء، فقد يحدث هبوط الضغط والتشـنج القصـبي والوذمة الوعائية. وعـادة ما تحـدث الحمـى والعرواءات عنـد التسـريب لأول مـرة وخصوصاً عند المرضـى الذيـن لديهـم مسـتويات كبيرة مـن الخلايـا الورمية الجائلـة في الدم بسـبب التفعيـل السـريع للمتممـة والذي يـؤدي إلى تحـرر العامل المنخـر للورم TNFa والإنترلوكينـات. ويمكـن للمعالجـة المسـبقة بالـداي فينيـل هيدرامـين والأسـيتامينوفين والموسـعات القصبيـة أن تخفـف مـن هـذه المشـاكل. وقـد تحـدث لانظميـات قلبية أيضـاً. وقد ذكر حـدوث متلازمة انحـلال الورم خلال 24 ساعة المرافقة لإعطاء الجرعة الأولى من Rituximab وتتظاهر بقصور كلوي حاد (قد يتطلب تحالاً) وارتفاع بوتاسـيوم الدم ونقص كالسـيوم الـدم وارتفاع البولة

الدموية وارتفاع فوسفاتاز الدم. أما نقص الكريات البيض والصفيحات والعدلات فقد ذكر حدوثها في أقل من 10% من الحالات.

C. بيفاسيزوماب Bevacizumab

يعد هذا الضد وحيد النسيلة الأول في صنف جديد من مضادات السرطان تدعى: العوامل المضادة لنمو الأوعية، ويستخدم كخط أول في علاج سرطان الكولون والمستقيم الانتقالي ويعطى مع 5-FU. وهو يسرب وريدياً، ويرتبط بعامل النمو الوعائي البطاني ويمنعه من تحريض تشكل الأوعية الدموية الجديدة والتي بدونها لا تحصل التنشؤات على الأوكسجين والمواد الغذائية الأساسية والضرورية لنموها وتكاثر خلاياها. إن أكثر التأثيرات الضائرة شيوعاً هي ارتفاع الضغط والتهاب الفم والإسهال، ثم هناك النزف المعوي والبيلة البروتينية وقصور القلب ونادراً انثقاب الأمعاء وانفتاح الجروح الملتئمة والسكتة.

D. سيتوكسيماب Cetuximab

وهو ضد وحيد النسيلة مخلّط Chimeric آخر، اعتمد حديثاً في علاج سرطان الكولون والمستقيم، ويعتقد أنه يعمل كمضاد للتنشؤات باستهدافه لمستقبل عامل النمو البشروي على سطوح الخلايا السرطانية وبالتالي تداخله مع نموها، وهو عادة ما يستخدم مع Trinotecan. ويعطى كغيره من الأضداد وريدياً، وقد يسبب صعوبة في التنفس وانخفاضاً في الضغط في بداية المعالجة به، وكذلك أمراضاً رئوية خلالية، وأحياناً حمى وطفحاً وإمساكاً وألماً بطنياً.

IX. أدوية العلاج الكيميائي الأخرى

A. معقدات تناسق البلاتينيوم Platinum Coordination Complexes

لقد كان السيزبلاتين Cisplatin أول مركبات هذه المجموعة، ولكن حل محله الكاربوبلاتين Carboplatin بسبب تأثيراته السمية الكثيرة، وهما متشابهان من حيث آلية التأثير ولكنهما يختلفان على نحو كبير في الفعالية والحرائك الدوائية ونمط التوزع والجرعات السمية. يملك السيزبلاتين سمية خلوية متآزرة مع التشعيع والأدوية الكيميائية الأخرى. إن Oxaliplatin هو مشابه للكاربوبلاتين. ولقد كان للسيزبلاتين تطبيقات واسعة في علاج الأورام الصلبة (الصلدة) مثل السرطانة الخصوية الانتقالية (مشركاً مع VBL والبليومايسين) وسرطانة المبيض (مشركاً مع السايكلوفوسفامايد) وسرطانة المثانة (لوحده). أما الكاربوبلاتين فيستخدم عندما لا يمكن إماهة المريض على نحو كبير (حيث أن الإماهة مطلوبة عند استخدام السيزبلاتين)، أو إذا كان لدى المريض سوء وظيفة كلوية أو كان عرضة للسمية العصبية أو الأذنية. بينما يبدي الأوكزاليبلاتين فعالية ممتازة ضد سرطان المستقيم والكولون.

1. **آلية الفعل:** تشبه بآلية تأثيرها العوامل المؤلكلة. يوجد السيزبلاتين في الوسط البلازمي عالي الكلور بشكل جزيئات معتدلة تدخل الخلية وتفقدها الكلور في الوسط منخفض الكلور، ومن ثم ترتبط بالموقع N7 من الغوانين على DNA مؤدية إلى تشكيل روابط متصالبة بين وداخل أجزاء الطاق، ويؤدي هذا التأثير السام

إلى تثبيط كل من تضاعف DNA واصطناع RNA. وبشكل مماثل فالأجزاء التي تستبدل الكلورايد في بنية الكاربوبلاتين يتم استخراجها بوساطة الحلمهة لتشكيل المركب الفعال. يمكن أن يطال التأثيرُ السامُّ الخليةَ في أي مرحلة من دورتها، إلا أن أكثر الخلايا عرضة لأفعاله هي تلك التي تكون في الطور S و G1. يمكن لكلا الدواءين أن يرتبطا بالبروتينات والمركبات الأخرى الحاوية على مجموعات الثيول (-SH).

2. **المقاومة:** تنقص حساسية الخلايا لهذه الأدوية إذا احتوت على مستويات عالية من الغلوتاثيون أو زيادة في معدل ترميم DNA أو بوجود الميتالوثيونين (بروتين غني بمجموعات -SH) كما تنجم المقاومة عن نقص القبط الخلوي للدواء. إن المقاومة المتصالبة بين السيزبلاتين والكاربوبلاتين ليست ثابتة. ولا توجد مقاومة ضد الأوكزاليبلاتين.

3. **الحرائك الدوائية:** تعطى هذه الأدوية وريدياً ضمن المحلول الملحي، ويمكن إعطاؤها ضمن البريتوان في سرطان المبيض وضمن الشرايين من أجل الوصول إلى أعضاء معينة. يرتبط أكثر من 90% من السيزبلاتين تساهمياً ببروتينات البلازما في حين تكون نسبة ارتباط الكاربوبلاتين منخفضة جداً وتكون تراكيز الدواء أعلى ما يمكن في الكبد والكلية والمعي والخصية والمبيض، بينما يعبر القليل منها إلى السائل الدماغي الشوكي. يعد الطريق الكلوي الطريق الأساسي للإطراح (الشكل 39-31).

4. **التأثيرات الضائرة:** يحدث قيء شديد ومستمر خلال الساعة الأولى على الأقل من إعطاء السيزبلاتين وربما يستمر لخمسة أيام، ولكن عادة ما تكون المعالجة بمضادات القيء (قبل إعطائه) مفيدة. لقد كانت السمية الرئيسية التي تحدد استخدامه هي الأذية الكلوية المتعلقة بالجرعة والتي تشمل الأنبوب المتعرج البعيد والأنبوب الجامع. يمكن التخفيف من ذلك بالإماهة والإدرار الهجوميين. وقد يحدث نقص مغنزيوم وكالسيوم الدم. [ملاحظة: من الضروري إصلاح مستويات الكالسيوم قبل المغنزيوم.] ومن التأثيرات الأخرى: السمية السمعية متضمنة نقص السمع بالتواترات العالية والطنين والتثبيط الخفيف لنقي العظم والسمية العصبية (تنميل + فقدان الحس العميق). أما التفاعلات الجلدية فتتفاوت من طفح جلدي إلى تأق. وتزداد خطورة السمية الكلوية والأذنية عند المرضى الذين يتناولون أيضاً علاجاً بالأمينوغلايكوزيدات. وبعكس السيزبلاتين فإن الكاربوبلاتين يسبب فقط غثياناً وقيئاً خفيفين ولا يسبب سمية كلوية ولا أذنية ولا عصبية ولكن تأثيره الأساسي يتمثل في تثبيط نقي العظم.

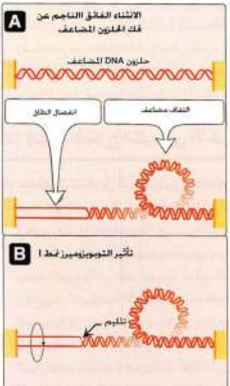
B. آيرينوتيكان وتوبوتيكان Irinotecan و Topotecan

هي مشتقات نصف صنعية من Camptothecin الذي يعتبر أقدم منها وأشد سمية. ولهما بنية معقدة متعددة الحلقات تحتوي على حلقة اللاكتون الهامة لفعالية المركب. يستخدم التوبوتيكان في سرطان المبيض المنتشر عند فشل العلاج البدئي، وكذلك في سرطان الرئة صغير الخلايا. بينما يستخدم الآيرينوتيكان كخط أول مع 5-FU و Leucovorin لعلاج سرطانة الكولون والمستقيم.

1. **آلية الفعل:** إن هذه الأدوية نوعية للطور (S) وهي تثبط التوبوآيزوميراز I

نفوذ ضئيل
IV
مستقلبات في البول
سيزبلاتين

الشكل 31.39
طرق إعطاء ومصير السيزبلاتين.



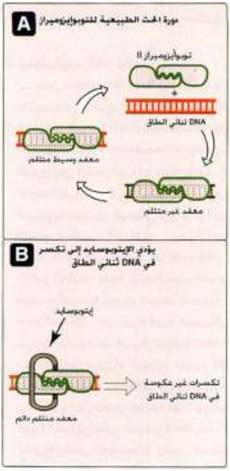
الشكل 32.39
تأثيرات التوبوايزوميراز DNA النمط I.

الضروري من أجل تضاعف DNA في الخلايا البشرية (الشكل 29-32). وبخلاف Etoposide الذي يثبط التوبوآيزوميراز II (انظر فيما بعد) فإن التوبوتيكان كان أول الأدوية المستخدمة سريريا كمثبط للتوبوآيزوميراز I. يتشكل SN-38 (المستقلب الفعال للآرينوتيكان) عبر شطر رابطة الكاربامات بين جزء الكامبتوثيسين وسلسلة الدايبايبيريدينو الجانبية بتوسط كاربوكسيل إستراز. إن Sn-38 أقوى بـ 1000 مرة تقريبا من الآرينوتيكان كمثبط للتوبوآيزوميراز I. تعمل إنزيمات التوبوآيزوميراز على تخفيف مقدار الانفتال في سلسلة الـ DNA من خلال إحداث تكسرات عكوسة في الطاق المفرد. وإذا ارتبط أي من التوبوتيكان أو Sn-38 بمعقد إنزيم–DNA فإنه يمنع التكسرات في الطاق المفرد.

2. **المقاومة:** يمكن تفسير المقاومة بعدة آليات منها القدرة على نقل الدواء خارج الخلية، نقص القدرة على تحويل الآيرينوتيكان إلى مستقلب SN-38 فعال، أو تنظيم سلبي أو طفرة تطرأ على التوبوآيزوميراز I.

3. **الحرائك الدوائية:** يسرب التوبوتيكان والآيرينوتيكان وريدياً. إن إماهة حلقة اللاكتون تعطل نشاط هذه المركبات، ويطرح الدواءان ومستقلباتهما عبر البول ولهذا ينبغي تعديل الجرعة عند انخفاض الوظيفة الكلوية.

4. **التأثيرات الضائرة:** إن التأثير السمي الذي يستدعي تحديد الجرعة في التوبوتيكان هو تثبيط نقي العظم وخصوصاً على مستوى العدلات، ولهذا يجب مراقبة التعداد الدموي المحيطي بشكل متكرر عند المرضى المعالجين بهذا الدواء. [ملاحظة: ينبغي عدم تناول هذا الدواء عند المرضى ذوي التعداد الأقل من 1500 خلية معتدلة/ملم3 وإلا فقد يحدث الإنتان وربما الموت.] وقد تحدث أيضا اختلاطات دموية كنقص الصفيحات وفقر الدم، وكذلك تأثيرات خارج دموية بما فيها الإسهال، الغثيان، الإقياء، الحاصة، والصداع. كما يحدث التثبيط النقوي في سياق العلاج بالآيرينوتيكان بينما يمكن أن يكون الإسهال شديداً ويحتاج لإعطاء اللوبيراميد.


A
دورة الحث الطبيعية للتوبوإيزوميراز
توبوأيزوميراز II
+
DNA ثنائي الطاق
معقد وسيط منتظم
معقد غير منتظم
B
يؤدي الإيتوبوساید إلى تكسر في DNA ثنائي الطاق
إيتوبوسايد
تكسرات غير عكوسة في DNA ثنائي الطاق
معقد منتظم دائم

الشكل 33.39
آلية تأثير الإيتوبوسايد.

C. إيتوبوسايد Etoposide (VP-16)

إن الإيتوبوسايد ومشابهه تينيبوسايد (Teniposide) هما مشتقان صنعيان للقلويد النباتي Podophyllotoxin وهما يحصران الدورة الخلوية بين الطور S المتأخر و G2. أما مكان تأثيرهما الرئيس فهو التوبوآيزوميراز II ويؤدي ارتباطهما بالمعقد إنزيم–DNA إلى جعله قابلاً للشطر بشكل عابر ومعرضاً للتكسرات المخربة للبنية ثنائية الطاق لـ DNA (الشكل 39-33). تحصل المقاومة لمثبطات التوبوآيزوميراز إما بسبب وجود مركب P-glycoprotein المقاوم لعدة أدوية أو بسبب حدوث طفرة في الإنزيم. إن أهم استخدامات هذا الدواء هي سرطانة الخلايا الشوفانية في الرئة، وفي سرطانة الخصية (مشتركاً مع السيزبلاتين والبليومايسين). أما تينيبوسايد فيستخدم كخط ثان في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد. يمكن أن يعطى الإيتوبوسايد فموياً أو وريدياً أما التينيبوسايد فلا يعطى إلا وريدياً، وكلاهما يرتبط بشدة ببروتينات البلازما ويتوزع في أنحاء الجسم، ولكن عبورهما إلى السائل الدماغي الشوكي قليل، ومع ذلك فقد أبدى التينيبوسايد تأثيراً ضد الأورام الدبقية والنوروبلاستوما. تتحول المستقلبات إلى غلوكورونيدات وسلفات وتطرح في البول، وتؤدي الأدوية التي تحرض جملة السايتوكروم P450 إلى تسريع استقلاب التينيبوسايد. تثبيط النقي (وخصوصاً على مستوى الكريات البيض) هو السمية الرئيسية المحددة للجرعة لكلا الدوائين. قد يتطور لدى المرضى الذين عولجوا سابقاً بالإيتوبوسايد ابيضاض دموي. أما

التأثيرات السامة الأخرى فتضم: حاصة، تفاعلات تأقية، غثيان، إقياء.

D. إيماتينيب Imatinib

يستعمل imatinib mesylate في معالجة فترات اشتداد المرض في سياق الإصابة بالابيضاض النقوي المزمن، وكذلك في الأورام السدوية (أورام اللحمة) في الأنبوب الهضمي Gastrointestinal Stromal (GIST) Tumors وهو يعمل كمثبط لإشارة التنبيغ الجيني Signal Transduction Inhibitor ويفيد بشكل خاص في تثبيط نشاط إنزيم التيروزين كيناز الورمي، حيث يوجد إنزيم كيناز BCR-ABL اللامنتظم في خلايا الابيضاض عند جميع المرضى تقريباً بابيضاض الدم النقوي المزمن. أما في الأورام السدوية للسبيل الهضمي فإن عدم انتظام ظهور التيروزين كيناز يترافق مع عامل النمو. إن قدرة الإيماتينيب على إشغال جيب إنزيم الكيناز من شأنها أن تمنع فسفرة التيروزين على ركيزته وبالتالي فهو يثبط المراحل التالية التي تؤدي إلى تكاثر الخلية. يملك الإيماتينيب أفضلية على الإنترفيرون α بأنه يمكن أن يعطى فموياً، كما أنه يحدث استجابة دموية أسرع من مما يحدثه إعطاء الإنترفيرون α مع السايتارابين. إن دراسة النسائل الخلوية تشير إلى أن المقاومة قد تحدث بسبب حدوث تضخم في مورثة BCR/ABL و/أو بزيادة ضخ الدواء لخارج الخلية الناجمة عن ازدياد البروتين المقاوم للأدوية المتعددة. يمتص الدواء فموياً بنسبة جيدة ويخضع للاستقلاب من قبل جملة السيتوكروم P450 التي تحوله إلى مركبات متعددة والتي تتضمن مركباً فعالاً هو أحد مشتقات N-demethyl. يتم الإطراح عبر البراز بشكل رئيسي. تتضمن التأثيرات الجانبية انحباس السوائل والوذمة والسمية الكبدية ونقص الصفيحات ونقص العدلات والغثيان والإقياء.

E. جيفيتينيب Gefinitib (Iressa)

يستهدف هذا الدواء مستقبل عامل النمو البشروي. ويوصى به لعلاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا الذي تفشل معه العلاجات الأخرى، وهو يؤثر عند 10-20% من المصابين بهذا السرطان. ويستخدم هذا الدواء بمفرده في المعالجة. ويمتص بعد إعطائه فموياً، ويخضع لاستقلاب واسع في الكبد من قبل الإنزيم CYP3A4 من السايتوكروم P450. وقد تم تحديد 5 مستقلبات له على الأقل، وواحد منها يملك فعالية مضادة للورم ذات قيمة، ويطرح مع مستقلباته بشكل رئيسي عن طريق البراز. أهم تأثيراته الجانبية هو الإسهال والغثيان والاندفاعات الجلدية الشبيهة بالعُدّ، وهناك تأثير نادر ولكنه شديد ومميت هو الداء الخلالي الرئوي الذي يتظاهر بسعال وزلة تنفسية حادة.

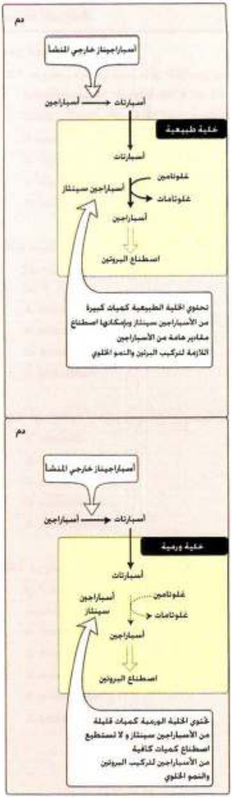
F. بروكاربازين Procarbazine

يستخدم في علاج داء هودجكن وسرطانات أخرى ويتوازن بسرعة ما بين البلاسما والسائل الدماغي الشوكي بعد إعطائه فموياً أو حقناً. وينبغي له أن يخضع لسلسلة من تفاعلات الأكسدة ليمارس تأثيره السام للخلايا الذي يسبب تثبيط اصطناع RNA و DNA والبروتين. يطرح الدواء الأصلي مع مستقلباته عبر الكلية. تثبيط نقي العظم هو التأثير السمي الرئيسي له، ومن الشائع حدوث غثيان وقيء وإسهال. كما أنه ذو سمية عصبية حيث يؤدي إلى أعراض تتراوح من النعاس إلى الإهلاسات والتنميل. بما أنه يحرض طريق المونوأمين أوكسيداز فيجب تحذير المرضى الذين يتناولون الأطعمة الحاوية على التيرامين (كالجبنة المعتّقة والجعة والنبيذ) كما أن استهلاك الكحول يؤدي إلى تفاعلات شبيهة بالناتجة عن الديسولفيرام. إن

البروكاربازين دواء مطفر وماسخ. وقد يتطور ابيضاض دم غير لمفاوي عند المرضى المعالجين بهذا الدواء.

G. ل ـ أسباراجيناز L-Asparaginase

يتوسط هذا الإنزيم نزع الأمين من الأسباراجين محولاً إياه إلى حمض الأسبارتيك والأمونيا. إن الشكل المستعمل منه في المعالجة الكيماوية مشتق من البكتريا ويستعمل في علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد عند الأطفال مشتركاً مع VX والبريدنيزون. تعتمد آلية فعله بأن بعض الخلايا التنشؤية تحتاج مصدراً خارجياً للأسباراجين بسبب قدرتها المحدودة على اصطناع الكميات الضرورية من هذا الحمض الأميني الضروري لنموها ووظيفتها. يعمل ل-أسباراجيناز على حلمهة أسباراجين الدم وبذلك فهو يحرم الخلايا الورمية من هذا الغذاء الذي تحتاجه في اصطناع البروتين (الشكل 39-34). تنشأ المقاومة للدواء بسبب ازدياد قدرة الخلايا الورمية على اصطناع الأسباراجين. يجب إعطاء الإنزيم إما وريدياً أو عضلياً لأنه يتخرب بالإنزيمات الهضمية. تتضمن التأثيرات السمية طيفاً من تفاعلات فرط الحساسية (نظراً لكونه بروتيناً غريباً) وقد يحدث نقص في عوامل التخثر، واضطرابات كبدية، والتهاب بنكرياس، وصرع، وسبات بسبب الانسمام بالأمونيا.


دم
أسباراجيناز خارجي المنشأ
أسبارتات
أسباراجين
خلية طبيعية
أسبارتات
غلوتامين
أسباراجين سينثاز
غلوتامات
أسباراجين
اصطناع البروتين
تحتوي الخلية الطبيعية كميات كبيرة من الأسباراجين سينثاز وبإمكانها اصطناع مقادير هامة من الأسباراجين اللازمة لتركيب البرتين والنمو الخلوي
دم
أسباراجيناز خارجي المنشأ
أسبارتات
أسباراجين
خلية ورمية
أسبارتات
غلوتامين
أسباراجين سينثاز
غلوتامات
أسباراجين
اصطناع البروتين
تحتوي الخلية الورمية كميات قليلة من الأسباراجين سينثاز و لا تستطيع اصطناع كميات كافية من الأسباراجين لتركيب البروتين والنمو الخلوي

الشكل 34.39
تأثير الأسباراجين سينثاز في الخلايا الورمية والطبيعية.

H. الإنترفيرونات Inteferons

لقد صنفت الإنترفيرونات البشرية إلى 3 نماذج: α و β و γ وذلك بناء على قدرتها المستضدية. يتم إنتاج الإنترفيرونات α من قبل الكريات البيضاء بشكل أساسي، أما الإنترفيرونات β فيتم إنتاجها من قبل الخلايا اللمفاوية T، والإنترفيرونات γ يتم إنتاجها من قبل الخلايا المصورة لليف في النسيج الضام. ولقد مكنت تقنية DNA المؤشب عند الجراثيم من الحصول على كميات ضخمة من الإنترفيرونات النقية بما فيها نوعا الإنترفيرون ألفا: (α-2a و α-2b) واللذان يستخدمان في علاج أمراض تنشؤية. يستعمل الإنترفيرون α-2a حالياً في علاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة والابيضاض النقوي المزمن وغرن كابوزي المرافق لمرض الإيدز. بينما يفيد الإنترفيرون α-2b لعلاج ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة والميلانوما وغرن كابوزي عند مرضى الإيدز واللمفوما الجريبية.

1. **آلية الفعل:** تفرز الإنترفيرونات من الخلايا المنتجة لها، ومن ثم تؤثر على مستقبلات موجودة على خلايا أخرى وبالتالي تكون الإنترفيرونات المرتبطة غير منحلة. يتنافس الإنترفيرون ألفا وبيتا معاً على الارتباط، ولذلك فهما يرتبطان على المستقبل نفسه نظرياً أو على مستقبلين متجاورين، بينما يرتبط الإنترفيرون غاما على مستقبل مختلف. بعد ارتباط الإنترفيرون تحدث سلسلة من التفاعلات المعقدة داخل الخلية تتضمن اصطناعاً إنزيمياً وتثبيط تكاثر الخلايا وتفعيل البالعات وزيادة السمية على الخلايا اللمفاوية. ومع ذلك فالآلية الدقيقة التي تؤثر فيها الإنترفيرونات كمواد سامة للخلايا لا تزال غير معروفة.

2. **الحرائك الدوائية:** تمتص الإنترفيرونات جيداً إذا حقنت في العضل أو تحت الجلد كما يتوافر الإنترفيرون α-2b بشكل وريدي. تخضع الإنترفيرونات إلى تصفية كبية وانحلال أثناء إعادة الامتصاص. أما الاستقلاب الكبدي فهو أصغري.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.39. مريض مصاب بسرطان الكولون يعالج بـ 5-FU واللوكوفورين Leucovorin (N^5,N^{10}-Methylene Tetrahydrofolate). إن التفسير المنطقي لإعطاء التميم الإنزيمي هو كونه أساسي من أجل:

A. تحويل 5-FU إلى Fluorodeoxyuridylic Acid (FdUMP).

B. الوقاية من حدوث فقر الدم الناتج عن المعالجة بـ 5-FU.

C. تثبيط Thymidylate Synthase بـ FdUMP.

D. إطالة التأثير المضاد للورم لـ 5-FU.

الجواب الصحيح: C. يشكل Thymidylate synthase مركباً ثلاثياً مع thymidine و N^5,N^{10}-methylene tetrahydrofolic acid وبالتالي فإن تميم الإنزيم ضروري حتى يصبح 5-FU مؤثراً. ولو أنه يعد مستقلباً وحيد النكليوتيد (FdUMP). وهو لا يلعب دوراً في تحول 5-FU إلى FdUMP. لا يسبب 5-FU فقر دم كبير الأرومات. كما أن تميم الإنزيم لا يؤثر على الحرائك الدوائية لـ 5-FU.

2.39. حدث نقص عدلات عند مريض يخضع لعلاج كيماوي للسرطان، أي من الأدوية التالية يمكن أن يؤدي إعطاؤه إلى تسريع تحسن تعداد العدلات:

A. Leucovorin.

B. Filgrastim.

C. Prednisone.

D. Vitamin B12.

الجواب الصحيح: B. إن Filgrastim هو عامل منبه لنمو المستعمرات المحببة عند الإنسان والذي يمكن أن يؤثر على الخلايا المكونة للدم hematopoietic مما ينبه التكاثر، وهو ينظم إنتاج العدلات في نقي العظم وبالتالي فهو يعاكس نقص العدلات عند المرضى الذين يخضعون لمعالجة كيمائية للسرطان. كما أن اللوكوفورين وهو المشتق N5N10 من tetrahydrofolic acid، والفيتامين B12 وبالرغم من أنهما قد يملكان تأثيراً في علاج فقر الدم فليس لهما تأثير على زيادة تعداد العدلات. أيضاً فالبريدنيزون غير مؤثر.

3.39. الإماهة و/أو الإدرار يمكن أن يمنعا السمية الكلوية المرافقة لـ:

A. Cisplatin.

B. Chlorambucil.

C. Tamoxifen.

D. Gemcitabine.

E. Methotrexate.

الجواب الصحيح: A فقط السيسبلاتين من الأدوية السابقة يسبب سمية كلوية.

4.39. مريض يعالج بالألوبيورينول للسيطرة على ارتفاع حمض البول في الدم الناتج عن العلاج الكيمائي. أي مما يلي يجب تخفيض جرعته من أجل منع السمية؟

A. 5-Fluorouracil.

B. 6-Mercaptopurine.

C. 6-Thioguanine.

D. Fludarabine.

E. Cytarabine.

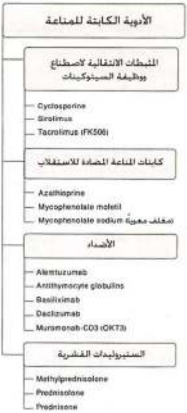
الجواب الصحيح: B. يستقلب 6-ميركابتوبيورين إلى 6-ثيويوريك أسيد بالكزانثين أوكسيداز. وإن منع هذا التفاعل بالألوبيورينول قد يحول كميات أكبر من مضادات المستقلب إلى السبيل السمي بينما يخضع 6 ثيوغوانين لاستقلاب أقل بطريق الكزانثين أوكسيداز، وبهذا فهو لا يتأثر بالألوبيورينول. وكذلك بالنسبة للفلودارابين الذي لا يستقلب بهذا الطريق لأنه لا يخضع لنزع أمين بالأدينوزين دي أميناز والذي يعد مطلوباً ليتم الاستقلاب بالكزانثين أوكسيداز. أما الدواءان الآخران فهما من مركبات البيريميدين ولهذا فهما لا يتحولان إلى حمض البول.

40

الأدوية الكابتة للمناعة
Immunosuppressive Drugs

I. نظرة عامة

لقد أصبحت أهمية الجهاز المناعي في حماية الجسم من العوامل الأجنبية الضارة معروفة جيداً، لكن هذه الحماية قد تقود إلى مشكلات خطيرة أحياناً، فمثلاً ربما يؤدي الطعم المغاير Allograft (أي المأخوذ من نسيج أو عضو لشخص آخر مختلف وراثياً عن الشخص الأصلي) إلى استجابة مناعية مؤذية قد تسبب رفض النسيج المزروع . لقد غدت زراعة الأعضاء والأنسجة (كالكلية والقلب ونقي العظام) إجراء روتينيا نظراً لتحسن التقانات الجراحية والتنميط النسيجي، كما توافرت الأدوية التي أصبح بمقدورها أن تثبط بشكل انتقائي رفض النسيج المزروع، وحماية المريض في الوقت نفسه من أن يصبح مضعفاً مناعيا (الشكل 1-40). بينما لم تكن الأدوية القديمة اصطفائية، فكثيراً ما كان يتعرض المرضى للإنتان نتيجة تثبيط دعامتي المناعة الأساسيتين في الجسم (المتواسطة بالخلايا والمتواسطة بالأضداد «أو الخلطية»). إن الغاية الأساسية اليوم من المعالجة الكابتة للمناعة هي لتبديل وظيفة الخلايا اللمفاوية وذلك باستخدام الأدوية أو الأضداد المضادة للبروتينات المناعية. ونظراً لسميتها الشديدة عندما تستخدم كمعالجة وحيدة فعادة ما تستخدم الأدوية الكابتة للمناعة بشكل متشارك وبجرعات قليلة. (ملاحظة تستخدم المعالجة الكابتة للمناعة أيضاً في علاج أمراض المناعة الذاتية: مثال: تستطيع الستيرويدات السيطرة على التهاب الكبب والكلية الحاد). تتألف الأنظمة العلاجية المثبطة للمناعة عادة من اثنين أو أربعة أدوية تختلف آليات تأثيرها بحيث تمنع تفعيل الخلايا التائية على عدة مستويات. يمكن وصف شلال التفعيل المناعي بنموذج ثلاثي الإشارة. الإشارة الأولى تتألف من الخلايا التالية التي تحرض معقد المستقبل CD3 بواسطة مستضد على سطح خلية مقدمة للمستضد. الإشارة الثانية، وتسمى التنبيه مشترك، تحدث عندما تنضم CD80 و CD86 الموجودة على سطح الخلايا المقدمة للمستضد إلى CD28 على الخلايا التائية. كلا الإشارتين الأولى والثانية تفعلان سبل تنبيغ داخل خلوية، أحدها سبيل كالسيوم-كالسينيورين والذي يستهدفه كل من السايكلوسبورين والتاكروليموس. تقوم هذه السبل بتحريض إنتاج السايتوكينات مثل IL-2 و IL-15 و CD154 و CD25، ثم يرتبط IL2 بـ CD25 (الذي يعرف بمستقبل IL2) على سطح خلايا تائية أخرى لتفعيل الوجهة الخاصة بالثديات للرابامايسين فتتشكل الإشارة الثالثة التي تنبه تكاثر الخلايا التائية. ويمكن تصنيف الأدوية المثبطة للمناعة بحسب آلية تأثيرها: 1) أدوية تتداخل في إنتاج وعمل السايتوكينات، 2) أدوية تعطل الاستقلاب الخلوي مانعة بذلك تكاثر اللمفاويات، 3) أضداد وحيدة أو متعددة النسيلة تقوم بإحصار الجزيئات السطحية للخلايا T.


الأدوية الكابتة للمناعة
المثبطات الانتقالية لاصطناع ووظيفة السيتوكينات
Cyclosporine
Sirolimus
Tacrolimus (FK506)
كابتات المناعة المضادة للاستقلاب
Azathioprine
Mycophenolate mofetil
Mycophenolate sodium (مغلف معوية)
الأضداد
Alemtuzumab
Antithymocyte globulins
Basiliximab
Daclizumab
Muromonab-CD3 (OKT3)
الستيرويدات القشرية
Methylprednisolone
Prednisolone
Prednisone

الشكل 1.40
الأدوية الكابتة للمناعة.

II. المثبطات الانتقائية لوظيفة وإنتاج السايتوكين

السايتوكينات هي بروتينات إشارة، منحلة، وغير موجهة لمستضدات معينة، ترتبط بمستقبلات على سطوح أنواع مختلفة من الخلايا. ويشمل مصطلح (السايتوكينات) كلا من الإنترلوكينات والإنترفيرونات (IFNs) والعوامل المنخرة للورم (TNFs) والعوامل المبدلة للنمو Transforming Growth Factor والعوامل المحرضة لنمو المستعمرات. ومما يجدر ذكره في هذا السياق هو الإنترلوكين-2 الذي يحرض تكاثر الخلايا المساعدة T (Antigen-Primed T cells) وبالتالي إنتاج كميات أكبر من الإنترلوكين-2 والإنترفيرون-γ و TNF-β (الشكل 2-40). تقوم هذه السايتوكينات بمجموعها بتنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية والبالعات والخلايا T السامة واللمفاويات. لهذا فإن الأدوية التي تتداخل مع إنتاج أو فعالية الإنترلوكين-2 (مثل السايكلوسبورين) سوف تؤثر بشدة على الاستجابة المناعية وبالتالي تنقص رفض الطعم.

السيتوكين	تأثيراته
IL-1	• يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية • يجذب العدلات والبالعات
IL-2	• يحرض تكاثر خلايا antigen-primed t cells • يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية
إنترفيرون - γ	• يزيد فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية والبالعات • يدعم إظهار جزئيات الـ MHC • يزيد إنتاج الـ IgG_2
TNF-α	• تأثير سام ضد الخلايا الورمية • يحرض إفراز السيتوكين في الخدثية الالتهابية

الشكل 2.40
ملخص لبعض السايتوكينات المختارة.

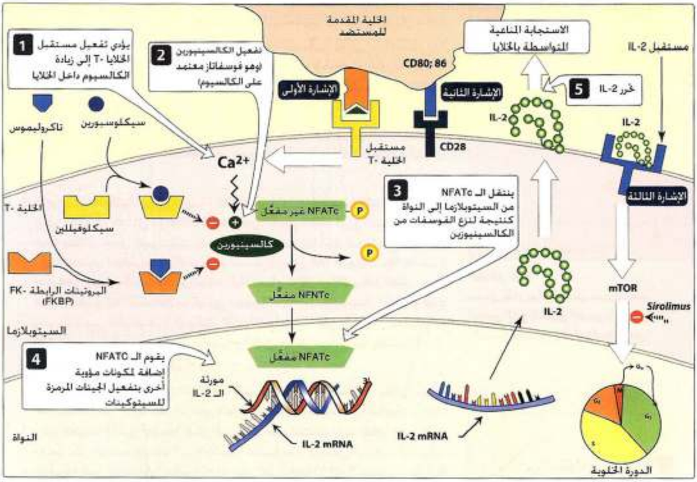
A. سايكلوسبورين Cyclosporin

السايكلوسبورين (CsA) هو ببتيد حلقي مؤلف من 11 حمضاً أمينياً (العديد منها أضيف له الميتيل عند النتروجين الببتيدي). وهو مستخلص من فطور التربة، ويستخدم لمنع رفض الزروع المغايرة (الكلية والكبد والقلب). ومع أنه يمكن استخدامه بمفرده إلا أن تأثيره في الوقاية من الرفض الحاد يزداد عندما تعطى معه الكورتيكوئيدات السكرية ومضاد استقلاب كالمايكوفيتولات موفيتيل ضمن نظام علاجي ثنائي أو ثلاثي. إن CsA هو بديل للميثوتركسات في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي الفعال والشديد، كما أنه مفيد لمرضى الصداف المعند غير المستجيب للعلاجات الأخرى.

1. **آلية التأثير**: يكبت السايكلوسبورين اصطفائياً التفاعلات المناعية المتواسطة بالخلايا، بينما تنشط المناعة الخلطية بتراكيز أقل بكثير من الدواء. يرتبط الدواء بعد دخوله إلى الخلية T بمركب سايكلوفللين Cyclophilin (والذي عادة ما يسمى Immunophilin) مشكلا معقدا يرتبط بدوره بكالسينيورين Calcineurin الشكل (3-40). ويعد المعقد السابق مسؤولا عن عملية نزع الفسفور من العامل النووي الهيولي للخلايا التائية المفعلة Cytosolic Nuclear Factor Activated T cell (NFATc)، ولكن المعقد عندما يرتبط بالسايكلوسبورين يغدو عاجزاً عن إنجاز هذا التفاعل، فلا يستطيع الدخول للنواة وتنظيم التفاعلات اللازمة لتركيب عدد من السايتوكينات بما فيها IL-2. وتكون النتيجة نقص IL-2 وهو المنبه الكيميائي الرئيسي لزيادة عدد اللمفاويات T.

2. **الحرائك الدوائية**: يمكن لـ CsA أن يعطى فموياً أو تسريباً وريدياً. يختلف الامتصاص الفموي من شخص لآخر، وربما نتج ذلك عن استقلابه بواسطة جملة السايتوكروم P450 (نمط CYP3A4) في السبيل الهضمي. تتواجد 50% من كمية الدواء في الجسم ضمن مكونات الدم، وتتوضع نصف الكمية السابقة في الكريات الحمر بينما يتواجد أقل من 1/10 منها في اللمفاويات. يستقلب الـ CsA بشكل واسع وبدئي في الكبد (بواسطة الجملة CYP3A4). (ملاحظة: لقد سجلت تداخلات دوائية عديدة لدى إعطاء ركائز دوائية أخرى للجملة الإنزيمية السابقة في الوقت نفسه مع CsA.) لم يتم التأكد من أن أياً من المستقلبات الـ 25 لـ CsA يمتلك أدنى فعالية أم لا، تطرح المستقلبات بالطريق الصفراوي، بينما تظهر كميات ضئيلة من الدواء الأصلي في البول.

3. **التأثيرات الضائرة**: العديد من التأثيرات الجانبية لـ CsA تعتمد على الجرعة، ولهذا فمن المهم مراقبة مستوياته في الجسم. وتعد السمية الكلوية التأثير



1 يؤدي تفعيل مستقبل الخلايا -T إلى زيادة الكالسيوم داخل الخلايا

2 تفعيل الكالسينيورين (وهو فوسفاتاز معتمد على الكالسيوم)

3 ينتقل الـ NFATc من السيتوبلازما إلى النواة كنتيجة لنزع الفوسفات من الكالسينيورين

4 يقوم الـ NFATC إضافة لمكونات مؤوية أخرى بتفعيل الجينات المرمزة للسيتوكينات

5 تحرر IL-2

الخلية المقدمة للمستضد
الإشارة الأولى
CD80; 86
الإشارة الثانية
الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا
مستقبل IL-2
IL-2
IL-2
تاكروليموس
سيكلوسبورين
مستقبل الخلية -T
CD28
Ca2+
الإشارة الثالثة
الخلية -T
سيكلوفيللين
NFATc غير مفعّل
P
كالسينيورين
P
FK- البروتينات الرابطة (FKBP)
NFNTc مفعّل
mTOR
IL-2
Sirolimus
السيتوبلازما
NFATc مفعّل
مورثة الـ IL-2
IL-2 mRNA
IL-2 mRNA
النواة
الدورة الخلوية

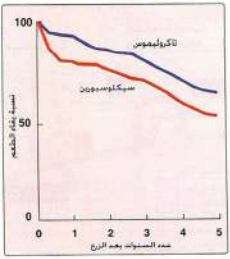
الشكل 3.40

آلية تأثير السايكلوسبورين والتاكروليموس. IL-2 = إنترلوكين 2؛ NFATc = Cytosolic nuclear factor of activated T cells (العامل الخلوي النووي للخلايا T المفعلة)؛ mTOR = وجهة الرابامايسين في الثديات.

الجانبي الأكثر شيوعاً وأهمية له، فمن الضروري إذاً مراقبة الوظيفة الكلوية، وقد يؤدي إنقاص جرعة CsA إلى تراجع السمية الكلوية في معظم الحالات، مع أن السمية الكلوية قد تكون غير عكوسة عند 15% من المرضى. (ملاحظة: قد تزداد السمية الكلوية بإعطاء CsA مع أدوية أخرى تسبب أيضاً سوء وظيفة كلوية مثل الأمينوغليكوزيدات، ومضادات الالتهاب كالديكلوفيناك والنابروكسين والسولينداك، ومثبطات مضخة البروتون مثل السيميتدين والرانتيدين.) السمية الكبدية قد تحدث أيضاً، ولهذا يجب تقييم الوظيفة الكبدية دوريا. الأخماج شائعة عند المرضى المعالجين بـ CsA وقد تكون مهددة للحياة، وأغلبها أخماج فيروسية من مجموعة الحلأ والفيروس المضخم للخلايا. كما قد تحدث اللمفوما عند جميع مرضى زرع الأعضاء بسبب المستوى الصافي من التثبيط المناعي. قد تحدث تفاعلات تأقية لدى الإعطاء حقناً. تتضمن التأثيرات السمية الأخرى ارتفاع الضغط وارتفاع شحوم الدم وارتفاع بوتاسيوم الدم (لذلك من المهم عدم استخدام المدرات الموفرة للبوتاسيوم عند هؤلاء المرضى) والرجفان والشعرانية وعدم تحمل السكر وفرط تنسج اللثة.

B. تاكروليموس Tacrolimus (TAC)

هو ماكروليد معزول من فطور التربة، وقد ثبتت فائدته في منع رفض الكلية أو الكبد المزروع ويعطى مع الكورتيكوئيدات السكرية و/أو مضاد مستقلب. إن هذا الدواء



الشكل 4.40

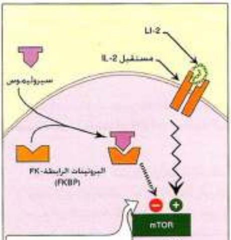
معدل بقاء يعادل خمس سنوات عند مرضى الزرع الكلوي الغيري والمعالجين بالسايكلوسبورين أو التاكروليموس.

مفضل على CsA ليس فقط بسبب فاعليته وإنقاصه لنوب الرفض (الشكل 4-40) ولكن أيضاً لأن جرعات صغيرة من الكورتيكوئيدات السكرية يمكن استعمالها معه وبالتالي نتجنب التأثيرات الجانبية كثيرة الحدوث المرافقة لاستخدام الكورتيكوئيدات السكرية. تمت الموافقة على استعمال مرهم من الدواء من أجل التهاب الجلد التأتبي المتوسط إلى الشديد والذي لا يستجيب للمعالجات التقليدية.

1. **آلية الفعل:** يبدي التاكروليموس تأثيره الكابت للمناعة بنفس آلية CsA ماعدا أنه يرتبط بمركب Immunophilin آخر هو FKBP-12 (FK-binding protein) (الشكل 40-6).

2. **الحرائك الدوائية:** يمكن إعطاء TAC فموياً أو وريدياً، ويفضل الطريق الفموي، ولكن كما هو الحال مع CsA فالامتصاص الفموي لـ TAC غير ثابت وغير كامل مما يتطلب تعديل الجرعات. ينخفض الامتصاص إذا أخذ الدواء مع الوجبات ذات المحتوى العالي من الدسم أو السكريات. إن TAC أقوى بـ 100-10 مرة من CsA، ويرتبط بشدة ببروتينات البلازما ويتركز في الكريات الحمر. ومثل CsA، يخضع TAC لاستقلاب كبدي بجملة CYP3A4 الإنزيمية، ولذلك فهو يحدث نفس التداخلات الدوائية. لقد أظهر واحد على الأقل من مستقلبات TAC تأثيراً كابتاً للمناعة. إن الإطراح الكلوي ضئيل جداً، بينما يكشف الدواء الأصلي ومعظم مستقلباته في البراز.

3. **التأثيرات الضائرة:** يبدو أن التأثيرات السمية الكلوية والعصبية (رجفان، صرع، إهلاسات) هي أشد عند المرضى المعالجين بـ TAC مقارنة مع المعالجين بـ CsA، ولكن الضبط الدقيق للجرعة يمكن أن يقلص هذه المشكلة. ويعد تطور داء سكري معتمد على الإنسولين بعد الزرع مشكلة خاصة عند المرضى السود والإسبان، وتتشابه بقية التأثيرات الجانبية له مع تلك التي لـ CsA إلا أنه لا يسبب شعرانية ولا فرط تنسج لثة. وبالمقارنة مع CsA فإن TAC له أيضاً سمية قلبية قليلة الحدوث كارتفاع الضغط وارتفاع شحوم الدم وكلاهما شائع عند مرضى زرع الكلية. لقد ذكرت تفاعلات تأقية تجاه سواغات الأشكال المعدة للحقن. أما التداخلات الدوائية فمماثلة لتلك الموصوفة لـ CsA.



يثبط المعقد سيروليموس-FKBP الـ mROT وبالتالي يثبط مرحلة الترجمة مما يؤدي إلى بقاء الخلية في الطور G1.

يزيد الـ mTOR ترجمة الـ mRNA المحدد والذي يحرض انتقال الخلية من الطور G1 إلى الطور S في الدورة الخلوية.

الشكل 5.40

آلية تأثير السيروليموس. mTOR = الجزيء المستهدف للرابامايسين (وهو السيروليموس نفسه) molecular target of rapamycin.

C. سيروليموس Sirolimus

هو ماكروليد تم اعتماده حديثاً، ويستخلص من تخمرات العفن في التربة. كان يدعى سابقاً، ومازال يدعى في بعض الأحيان، بالرابامايسين (Rapamycin). وقد تمت الموافقة على استعماله في زرع الكلية مع CsA والكورتيكوئيدات السكرية مما يسمح بخفض جرعات تلك الأدوية وبالتالي خفض شدة سميتها. إن المشاركة بين السيروليموس SRL و CsA هي مشاركة تآزرية بشكل واضح لأن SRL يعمل في مرحلة لاحقة على شلال التفعيل المناعي. وللحد من التأثيرات الجانبية طويلة الأمد لمثبط الكالسينيورين فغالباً ما يستخدم SRL في بروتوكول سحب مثبط الكالسينيورين عند المرضى الذين تجاوزوا فترة ثلاثة أشهر بعد الزرع بدون حدوث رفض. إن فعل SRL المضاد للتكاثر يقترح وجود فائدة له في مجال أمراض القلب، حيث يمكن إدخال شبكات مغلفة بـ SRL ضمن الجملة الوعائية لتثبيط عود تضيق الأوعية الدموية من خلال إنقاص تكاثر الخلايا البطانية. يمتلك SRL إضافة لتأثيراته الكابتة للمناعة قدرة على تثبيط تكاثر الخلايا البطانية للطعم وبالتالي منع حدوث مرض وعائي في الطعم.

1. **آلية التأثير:** يرتبط كل من TAC و SRL بالبروتين الرابط FK الهيولي نفسه، ولكن بدلاً من تشكيل معقد مع الكالسينيورين يرتبط SRL مع الوجهة الخاصة بالثديات للرابامايسين mTOR فيؤثر على الإشارة الثالثة، و الأخير هو إنزيم سيرين-تريونين كيناز. [ملاحظة: تعد بروتينات TOR ضرورية

للعديد من الوظائف الخلوية مثل تقدم الدورة الخلوية وترميم DNA كما تقوم بدور منظم في عملية الترجمة البروتينية.] إن ارتباط SRL بـ mTOR يحصر تقدم الدورة الخلوية للخلايا T المفعلة من المرحلة G1 إلى المرحلة S وبالتالي يتوقف تكاثر هذه الخلايا (الشكل 5-40). وبخلاف الـ CsA فإن كلاً من TAC و SRL لا يرجع تأثيرهما إلى خفض إنتاج IL-2 ولكن إلى تثبيط الاستجابات الخلوية لـ IL-2.

2. **الحرائك الدوائية:** يتوافر الدواء فقط للاستخدام الفموي، ومع أنه سريع الامتصاص إلا أن الوجبات عالية المحتوى من الدسم تنقص امتصاصه. SRL له عمر نصفي طويل بالمقارنة مع CsA و TAC. ومن الضروري إعطاء جرعة تحميل عند بداية بدء العلاج. وكما هو الحال مع CsA و TAC فإن SRL يستقلب بواسطة النظير CYP3A4 وربما يتداخل مع نفس الأدوية التي يتداخل معها الدواءان السابقان. SRL يزيد أيضا التراكيز الدوائية لـ CsA، ويجب مراقبة المستوى الدموي لكلا الدواءين من أجل تجنب التأثيرات السمية المؤذية لهما. يطرح الدواء الأصلي ومستقلباته بشكل أساسي في البراز.

3. **التأثيرات الضائرة:** تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة لـ SRL ارتفاع شحوم الدم (كولسترول وثلاثي غليسيرول) التي قد تحتاج إلى علاج. إن المشاركة بين SRL وCsA أكثر سمية للكلية من CsA لوحده بسبب التداخل الدوائي بينهما، ولذلك تعطى في البدء جرعات منخفضة. ومع أن مشاركة TAC مع SRL تبدو أقل سمية للكلية فإن SRL لا يزال يزيد السمية الكلوية لـ TAC، ويجب مراقبة مستويات الدواءين بإحكام. من التأثيرات غير المرغوبة الأخرى: صداع، غثيان، إسهال، ارتفاع ضغط، نقص الكريات البيض بالدم، نقص صفيحات الدم. لوحظ ضعف في شفاء الجروح عند استعمال SRL عند المرضى البدينين وعند السكريين، وقد يسبب ذلك مشكلة مباشرة بعد العملية الجراحية للزرع وعند المرضى الذين يتناولون الستيروئيدات القشرية.

III. المضادات الاستقلابية الكابتة للمناعة

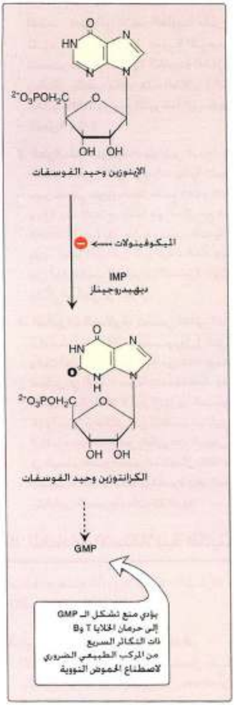
تستخدم هذه الأدوية عادة بالمشاركة مع الكورتيكوئيدات السكرية ومثبطات الكالسينيورين: CsA و TAC.

A. آيزاثيوبرين Azathioprine

الآيزاثيوبرين هو أول دواء يستعمل بشكلٍ واسع في زرع الأعضاء، وهو طليعة دواء يتحول إلى 6-ميركابتوبيورين (6-MP) أولا، ومن ثم إلى نوكليوتيده الموافق (حمض ثيواينوزينيك Thioinosinic Acid). تعزى التأثيرات الكابتة للمناعة للآيزاثيوبرين إلى هذا المماثل النكليوتيدي. ونظرا للتكاثر السريع للمفاويات خلال الاستجابة المناعية واعتمادها على الاصطناع المتجدد (de novo) للبيورينات والضروري لانقسامها، فإنها الخلايا التي تتأثر بشكل رئيسي بالفعل السمي للآيزاثيوبرين. [ملاحظة: يملك الدواء تأثيرا خفيفا في كبت الاستجابة المناعية المزمنة.] إن سميته الرئيسية خارج الجهاز المناعي هي كبت نقي العظم. ويمكن أن تكون الاستجابة بنقص الكريات البيض الدموية أشد عند استخدامه المتواقت مع مثبطات الأنظيم القالب للأنجيوتنسين أو الكوتريموكسازول عند مرضى زرع الكلية. يقوم الألوبيوريتول، والذي يستعمل لعلاج النقرس، بتثبيط استقلاب الآيزاثيوبرين، ولذلك يجب خفض جرعة الآيزاثيوبرين بمقدار 60-75 بالمئة. كما ذكرت حالات من الغثيان والإقياء. (انظر ص 460 التي تناقش آلية التأثير والمقاومة والحرائك الدوائية لـ 6-MP.)

B. مايكوفينولات موفتيل Mycophenolate mofetil (MMF)

حل المايكوفينولات موفتيل محل الآيزاثيوبرين في معظم الأحيان بسبب أمانه وفعاليته في إطالة عمر الطعم المزروع. وقد استعمل بنجاح في عمليات زرع القلب والكلية والكبد. وبسبب كونه مركبا إستريا فإنه يُحلمه بسرعة في السبيل الهضمي إلى حمض المايكوفينوليك (MPA) الذي يعد مثبطا قويا وعكوسا وغير تنافسي لإنزيم Inosine Monophosphate Dehydrogenase مما يحصر تركيب الغوانوزين فوسفات من جديد. ولهذا فهو مثل 6-MP يمنع التكاثر السريع للخلايا T و B من مادته الأساسية (الحموض النووية: الشكل 7-40). (ملاحظة: تفتقر اللمفاويات إلى السبيل الاحتياطي لاصطناع البورين وإنما تعتمد علي تركيبه المتجدد de novo). يمتص حمض المايكوفينوليك بسرعة وبشكل كامل تقريبا بعد تناوله عن طريق الفم، ويرتبط بشدة مع ألبومين البلاسما (بنسبة تفوق 90%) وكذلك تفعل مستقلباته المضاف لها حمض الغلوكورونيك، ولكن لم تذكر تداخلات دوائية ناجمة عن إزاحته للمركبات المرتبطة بالألبومين. يطرح الغلوكورونيد بشكل رئيسي عبر الكلية. وتشمل التأثيرات الجانبية: إسهالا، غثيانا، إقياء، ألما بطنيا، نقص الكريات البيض في الدم، وفقر دم. الجرعات الأعلى من MMF (3 غ/يوم) قد ترافقت مع خطورة أعلى لحدوث خمج بـ CMV. [ملاحظة: إن MPA أقل إحداثا للطفرات والتسرطن من الآيزاثيوبرين.] قد ينقص امتصاص الدواء بإعطاء مضادات الحموضة الحاوية على المغنزيوم أو الألومنيوم وكذلك الكوليستيرامين.



يؤدي منع تشكل الـ GMP إلى حرمان الخلايا T وB ذات التكاثر السريع من المركب الطبيعي الضروري لاصطناع الحموض النووية

الشكل 6.40
آلية فعل المايكوفينولات.

C. مايكوفينولات الصوديوم المغلف معوياً

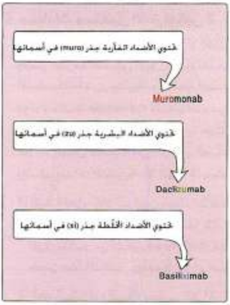
ضمن الجهود للتقليل من التأثيرات الهضمية المرتبطة بـ MMF فقد تم تطوير مايكوفينولات الصوديوم المغلف معويا (EC-MPS). الدواء الفعال MPA محتوى ضمن مستحضر مديد التحرر معد للتحرر في درجة pH المعتدلة في الأمعاء الدقيقة. إن EC-MPS بمقدار 720 ملغ و MMF بمقدار 1000 ملغ يحتويان على كميات مكافئة من MPA. في دراسات المرحلة الثالثة، وجد أن المستحضر الجديد مكافئ لـ MMF في الوقاية من نوب الرفض الحاد عند مرضى زرع الكلية. ولكن معدل حدوث التأثيرات الهضمية الضائرة كان مماثلاً لذلك الذي في MMF.

IV. الأضداد Antibodies

يلعب استخدام الأضداد دوراً هاماً في إطالة فترة بقاء الطعم، ويتم تحضيرها إما بتمنيع الأرانب والأحصنة بالخلايا اللمفاوية البشرية (تركيب مزيج من الأضداد عديدة النسائل والموجهة ضد عدد من المستضدات اللمفاوية)، أو بتقنية التهجين (تركيب أضداد وحيدة النسيلة ضد مستضد محدد بذاته). (ملاحظة يتم تركيب المواد المهجنة بإحداث رابط بين الخلايا المنتجة للأضداد الفأرية والخلايا الخبيثة الحية Immortal الموجودة في البلاسما: الشكل 7-40. يتم اصطفاء وتنسيل الخلايا المهجنة ومن ثم تحدد نوعية النسائل تجاه الأضداد. يلي ذلك زرع النسائل ذات الفائدة من أجل تحضير كميات كبيرة مفيدة سريرياً من الأضداد المرغوبة. كما يمكن استخدام تقنية DNA المؤشب لاستبدال جزء من التسلسل المورثي عند الفئران بمادة وراثية بشرية، وبالتالي إضفاء الصفة البشرية على الأضداد المتشكلة مما يخفف من خواصها المستضدية.) لقد اتفق على أن تتضمن أسماء الأضداد وحيدة النسيلة عبارة (muro) إذا كان مصدرها الفئران (Murine = Mouse) وحرفي (xi) أو (iz) إذا كانت محولة لتصبح شبيهة بالبشرية (Hu-manized) (الشكل 7-40). بينما تحدد اللاحقة (mab) (أضداد وحيدة النسيلة) صنفَ الدواء. ومع أن الأضداد عديدة النسائل رخيصة الثمن نسبياً فهي أيضاً متنوعة وقليلة النوعية وذلك بعكس الأضداد وحيدة النسيلة التي تتميز بكونها متجانسة ونوعية.

A. الغلوبولينات المضادة للخلايا الثيموسية

الخلايا الثيموسية هي خلايا تتطور في التيموس وتعمل كطلائع للخلايا T. يتم تحضير الأضداد المضادة لها بتمنيع الأرانب أو الأحصنة البالغة الكبيرة بخلايا لمفاوية بشرية ولذلك فهي عديدة النسائل، وتستخدم بشكل رئيسي مع كابتات المناعة الأخرى لعلاج الطور فوق الحاد من رفض الطعم، وقد تستعمل لمعالجة نوب الرفض الشديدة أو الرفض الحاد المعند على الستيروئيدات القشرية. إن مستحضرات الغلوبولين عديد النسائل المضاد للخلايا الثيموسية والمستخرجة من الأرانب هي كثر استعمالاً من المستحضرات المستخرجة من الأحصنة نظراً لفعاليتها الأكبر. ترتبط الأضداد بسطح الخلايا اللمفاوية T الجائلة في الدوران والتي تخضع بعدئذٍ لعدة تفاعلات مثل التخريب المتواسط بالمتممة والسمية المتواسطة بالخلايا والموت المبرمج Apoptosis والطهي Opsonization. ومن ثم تتم بلعمة الخلايا المرتبطة بالأضداد في الكبد والطحال مما يسبب نقص اللمفاويات واضطراب استجابات الخلايا T. تعطى الأضداد عضلياً أو بالتسريب الوريدي البطيء ويمتد نصف عمرها من 9-3 أيام. وبما أن المناعة الخلطية (المتواسطة بالخلايا B) تبقى فعالة فيمكن أن تتشكل الأضداد تجاه هذه المواد باعتبارها بروتينات خارجية عن الجسم. (ملاحظة: تخف هذه المشاكل مع استخدام الأضداد المحولة بشرياً Humanized). وتتضمن التأثيرات الجانبية الأخرى عرواءات وحمى ونقص الكريات البيض ونقص الصفيحات والأخماج بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) أو الفيروسات الأخرى والطفح الجلدي.


تحتوي الأضداد الفأرية جذر (muro) في أسمائها
Muromonab
تحتوي الأضداد البشرية جذر (zu) في أسمائها
Daclizumab
تحتوي الأضداد الخلطة جذر (xi) في أسمائها
Basiliximab

الشكل 7.40
الاصطلاحات المعتمدة لتسمية الأضداد وحيدة النسيلة. [ملاحظة: سمي الـ Muromonab قبل أن يتفق على جعل الأحرف الثلاث الأخيرة في أسمائها mab.]

B. ميوروموناب Muromonab-CD3 (OKT3)

مركب ضدي وحيد النسيلة فأري المنشأ مصنع بتقنية التهجين وموجه تجاه المستضد الغليكوبروتيني CD3 في خلايا T البشرية، ويستعمل في علاج الرفض الحاد للكلية المزروعة وكذلك في تفاعلات الرفض الحاد للقلب أو الكبد المزروعين والمعندة على الستيروئيدات وفي إتلاف الخلايا T الموجودة في النقي العظمي للمعطي في عمليات زرع النقي.

1. **آلية الفعل:** يؤدي الارتباط بالبروتين CD3 إلى تعطيل وظيفة اللمفاويات T بسبب منع وصول المستضد إلى مقر التعرف Recognition Site على الخلية. كما تستنفد الخلايا T الجائلة في الدوران وبالتالي تنقص مشاركتها في الاستجابة المناعية وبما أن الميوروموناب-CD3 يؤثر في موقع مستضدي واحد فقط فإن التثبيط المناعي يكون أقل من ذلك المشاهد عند استخدام الأضداد عديدة النسائل. تعود مقادير الخلايا T إلى طبيعتها بعد 48 ساعة من إيقاف المعالجة.

2. **الحرائك الدوائية:** يعطى هذا الضد وريدياً، ويؤدي ارتباطه الأولي بالمستضد إلى تفعيل عابر للخلية T ومن ثم تحرر السايتوكين (عاصفة السايتوكين Cytokine Storm) ولذلك فمن المعتاد أن تسبق المعالجة به بإعطاء الميثيل بردنيزولون وداي فينهيدرامين وأسيتامينوفين لتخفيف متلازمة تحرر السايتوكين.

3. **التأثيرات الضائرة:** قد تحدث تفاعلات شبيهة بالتأق Anaphylactoid، وقد تحدث متلازمة تحرر السايتوكين بعد الجرعة الأولى، وتتدرج الأعراض من خفيفة شبيهة بالإنفلونزا إلى مهددة للحياة وتفاعلات شبيهة بالصدمة ومن الشائع حدوث حمى شديدة وأحياناً أعراض عصبية مركزية مثل الصرع والاعتلال الدماغي والوذمة الدماغية والتهاب السحايا العقيم والصداع. وقد يزداد حدوث الأخماج (مثل الإصابة بـ CMV). إن الميوروموناب-CD3 مضاد استطباب عند الذين لديهم قصة صرع أو قصور قلب غير معاوض والحوامل والمرضعات. وبسبب هذه التأثيرات الجانبية وزيادة تحمل الغلوبولين الثيموسي ومعاكسات الإنترلوكين IL-2 فإن Muromonab-CD3 أصبح نادر الاستعمال اليوم.

C. مضادات مستقبل الأنترلوكين 2

لقد تم التغلب على قدرة الأضداد الفأرية وحيدة النسيلة على توليد المستضدات وقصر عمرها النصفي البلازمي وذلك من خلال استبدال معظم الحموض الأمينية المتسلسلة بأخرى بشرية بوساطة الهندسة الوراثية. يمكن القول بأن Basiliximab دواء مختلط Chimerized لأنه يتألف من بروتين فأري بنسبة 25% وبشري بنسبة 75%، بينما يعد Daclizumab بشرياً حيث أنه بروتين بشري بنسبة 90%. ويستخدم كلا المركبين للوقاية من الرفض الحاد للكلية المزروعة وهما يستخدمان مع CsA والستيرويدات القشرية. إلا أنهما لا يستخدمان لمعالجة الرفض الآخذ بالحدوث.

1. **آلية الفعل:** كلا المركبين مضاد للأضداد CD25 ويرتبط بالسلسلة α لمستقبل IL-2 على الخلايا T المفعلة، ولهذا فهما يؤثران في تكاثر هذه الخلايا. ويعد Basiliximab أقوى بعشر مرات من Dacliznmab كحاصر لتكاثر الخلايا T المحرض بـ IL-2. إن حصر هذا المستقبل يوقف قدرة أي مستضد على تفعيل مجموعات الخلايا T.

2. **الحرائك الدوائية:** يعطى كلا المركبين وريدياً، ويبلغ نصف العمر الحيوي لـ Daclizumub حوالي 20 يوماً ومدة حصر المستقبل 120 يوماً، وتعطى عادة 5 جرعات منه أولها خلال 24 ساعة قبل الزرع والأربعة التالية خلال 14 يوماً بعده. أما Basiliximab فيبلغ نصف عمره الحيوي حوالي 7 أيام، وتعطى عادة جرعتان منه، أولها قبل ساعتين من عملية الزرع والأخرى بعدها بأربعة أيام.

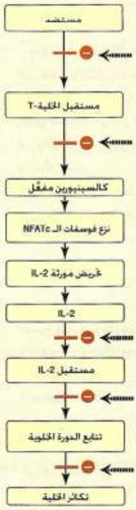
3. **التأثيرات الضائرة:** إن كلا الدواءين جيدا التحمل، وأهم تأثيراتهما السمية هي الهضمية. ولم تذكر حالات تشكلت فيها أضداد مهمة سريريا تجاههما. كما لم تذكر تأثيرات مسرطنة لهما.

B. أليمتوزوماب Alemtuzumab

هو ضد وحيد النسيلة معدل بشرياً وموجه ضد CD52 ويمارس فعله بإحداث نقص كبير في الخلايا التائية من الدوران المحيطي، وقد يستمر هذا التأثير لمدة سنة. وقد تمت الموافقة على استعمال الدواء في معالجة ابيضاض الخلايا B اللمفاوية المزمن. وبالرغم من عدم الموافقة على استعماله في زرع الأعضاء إلا أنه يستعمل في الكثير من مراكز الزرع بالمشاركة مع SRL ومع جرعات منخفضة من مثبطات الكالسينيورين في الأنظمة العلاجية الخالية من الستيروئيدات القشرية. النتائج الأولية واعدة مع معدل رفض منخفض في نظام علاجي خال من البريدنيزولون. تتضمن التأثيرات الجانبية متلازمة تحرر السايتوكين بالجرعة الأولى، مما يتطلب إعطاء مسبق للأسيتامينوفين والداي فينهيدرامين والستيروئيدات القشرية. التأثيرات الضائرة تتضمن نقص الكريات البيض وفقر الدم، ونادراً نقص الكريات الشامل. النتائج الباكرة لم تبد زيادة في الإنتانات الانتهازية أو اللمفومات مع استعمال الأليمتوزوماب بالرغم من قدرته على تثبيط المناعة. يبدي الشكل 8-40 ملخصاً للأدوية الرئيسية المثبطة للمناعة.

V. الستيرويدات القشرية الكظرية

لقد كانت الستيرويدات القشرية أول مركبات دوائية استخدمت ككابتات مناعية سواء في زرع الأعضاء أو الاضطرابات المناعية الذاتية المختلفة. وهي ما تزال حتى الآن الدعامة الأساسية في تخفيف نوب الرفض المناعي. إن أكثر المركبات استخداماً في مجال زرع الأعضاء هو البردنيزون أو المتيل بردنيزولون بينما يستخدم البردنيزون أو



التأثيرات الضائرة	الفعل	الدواء
متلازمة تحرر السايتوكين، نقص محببات، نقص كريات شامل	نفاذ الخلايا T-	*Alemtuzumab*
كبت مناعي عميق	تخرب الخلايا T-	*Antithymocyte globulins*
متلازمة تحرر السيتوكين	تخرب الخلايا T-	*Muromonab-CD3*
سمية كلوية ـ عصبية ـ كبدية	حصر الكالسينيورين وتثبيط اصطناع الـ IL-2	*Cyclosporine*
سمية كلوية ـ عصبية ـ سكري	حصر الكالسينيورين وتثبيط اصطناع الـ IL-2	*Tacrolimus (FK506)*
اضطرابات هضمية	حصر مستقبل IL-2	*Basiliximab*
اضطرابات هضمية	حصر مستقبل IL-2	*Daclizumab*
فرط شحوم الدم ـ نقص الصفيحات ابيضاض ـ صداع ـ غثيان	حصر التكاثر الخلوي المحرض بالسيتوكين	*Sirolimus*
نقص الصفيحات ـ فقر الدم ـ تشوّه تثبيط النقي العظمي ـ سمية كبدية	تثبيط اصطناع البورين	*Azathioprine*
اضطرابات هضمية: غثيان ـ إسهال ابيضاض ـ أورام ـ زيادة قابلية الإصابة بالأخماج	تثبيط اصطناع البورين	*Mycophenolate mofetil*

الشكل 8.40

أماكن تأثير كابتات المناعة الشائعة. IL-2 = إنترلوكين 2 (NFATc = Cytosolic nuclear factor of activated TCells).

البردنيزولون لأمراض المناعة الذاتية. [ملاحظة: تستخدم هذه الأدوية بالمشاركة مع الأدوية التي نوقشت سابقاً في هذا الفصل في حالات الزرع.] تستخدم الستيرويدات إذا لكبت حالات الرفض الحاد للطعوم الصلبة وكذلك في حالات الرفض المزمن Chronic Graft-Versus-Host Disease، كما أنها تفيد في عدد كبير من الأمراض المناعية الذاتية بما فيها التهاب المفاصل الرثياني المعند والذأب الحمامي الجهازي والتهاب المفصل الصدغي الرثياني والربو. أما الآلية الدقيقة التي تجعل الستيرويدات السكرية قادرة على كبت المناعة فما زالت غير واضحة حتى الآن. وأكثر الخلايا تأثراً هي اللمفاويات T. تستطيع الستيرويدات أن تنقص بسرعة أعداد جمهرات Populations اللمفاويات من خلال حلها Lysis أو تبديل توزعها في الجسم Redistribution، ولدى دخولها إلى الخلايا ترتبط بمستقبلها ومن ثم يعبر المعقد إلى النواة وينظم عملية ترجمة DNA. ومن بين المورثات المتأثرة تلك المعنية بالاستجابات الالتهابية. إن استخدام هذه الأدوية يترافق بكثير من التأثيرات غير المرغوبة فهي مثلاً محرضة لحدوث الداء السكري ويمكنها رفع كولسترول الدم وإحداث الساد وترقق العظام وارتفاع الضغط عند الاستخدام المديد، ولهذا فالجهود حثيثة الآن وموجهة للإقلال من أو حتى الاستغناء نهائياً عن استخدام الستيرويدات في المحافظة على الطعوم.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.40. أجرى رجل عمره 45 عاماً عملية زراعة كلية منذ 3 أشهر ووضع على علاج بالميثيل بردنيزولون والسايكلوسبورين والمايكوفينولات موفيتيل. ثم حدث لديه ارتفاع في قيم الكرياتينين كإشارة لحالة رفض محتملة. أي من الخطط العلاجية التالية يمكن إجراؤها؟

A. زيادة جرعة الميثيل بردنيزولون.
B. تحال دموي.
C. المعالجة بالميوروموناب-CD3.
D. المعالجة بالسيروليموس.
E. المعالجة بالآيزاثيوبرين.

الجواب الصحيح: C. يبدو أن هذا المريض سيعاني من رفض حاد للكلية المزروعة. وأفضل ما يمكن إعطاؤه في هذه الحالة هو مركب ضدي والميوروموناب يحقق ذلك. أما زيادة جرعة المتيل بردنيزولون فيمكن أن تؤثر لكنها تعرض المريض للتأثيرات الجانبية. بينما يستعمل السيروليموس والسايكلوسبورين وقائياً لمنع تفاعلات الرفض الكلوي أي أنهما أقل فعالية في حال حدثت هجمة الرفض. وعلاوة على ذلك فإن المشاركة بين السيروليموس والسايكلوسبورين تزيد من السمية الكلوية عما إذا استخدام السايكلوسبورين لوحده. إما الأيزاثيوبرين فليس له فائدة تزيد عن المايكوفينولات.

2.40. فتاة بعمر 23 سنة وتعاني من الصرع الكبير المعالج بالفينتوين ومرشحة لإجراء زرع كلية. أي من الأدوية التالية يمكنه تحريض الصرع عند هذه المريضة؟

A. Mycophenolate mofetil.
B. Sirolimus.
C. Cyclosporine.
D. Tacrolimus.

الجواب الصحيح: D. تعد الاضطرابات العصبية المركزية كالصداع والرجفان tremor والصرع من التأثيرات الجانبية الشائعة للتاكروليموس. يستقلب كل من السايكلوسبورين والتاكروليموس والسيروليموس بجملة الأوكسيداز P450 المجموعة CYP3A4 وبما أن الفينتوين يستطيع تحريض هذه الإنزيمات فتنبغي مراقبة المستويات الدموية لتلك الأدوية جيداً عند مثل هؤلاء المرضى. أما المايكوفينولات موفتيل فتأثيراته الجانبية هضمية بشكل أساسي.

3.40 أي من الأدوية التالية المستخدمة لمنع رفض الطعم يمكنه إحداث ارتفاع في شحوم الدم؟

A. Azathioprine.
B. Basiliximab.
C. Tacrolimus.
D. Mycophenolate mofetil.
E. Sirolimus.

الجواب الصحيح: E. قد يحدث للمرضى المعالجين بالسيروليموس ارتفاع في كولستيرول وغليسيريدات الدم الثلاثية والتي يمكن لجمها بالمعالجة بالستاتينات. بينما لا يملك أي من الأدوية الأخرى هذا التأثير

4.40 أي من الأدوية التالية يختص بتثبيط الكالسينيورين في اللمفاويات T المفعلة؟

A. Daclizumab.
B. Tacrolimus.
C. Prednisone.
D. Sirolimus.
E. Mycophenolate mofetil.

الجواب الصحيح: B. يرتبط التاكروليموس بـ FKBP-12 والذي يثبط بدوره الكالسينيورين ويؤثر في شلال التفاعلات المسؤولة عن اصطناع الإنترلوكين 2 (IL-2) والتي تؤدي إلى تكاثر اللمفاويات T. ومع أن الداكليزوماب يؤثر في تكاثر اللمفاويات T إلا أنه يفعل ذلك من خلال ارتباطه مع الموقع CD25 على مستقبل IL-2 أما البردنيزون فلا يؤثر فقط على تكاثر الخلايا T بل على B أيضاً ولهذا فهو غير خاص بواحدة منها. بينما يرتبط السيروليموس بـ FKBP-12 لكنه لا يثبط الكالسينيورين. وأخيراً فإن المايكوفينولات موفتيل يمارس دوره الكابت للمناعة من خلال تثبيط إنزيم إينوزين مونوفوسفات ديهيدروجيناز وبالتالي فهو يحرم الخلايا من الغوانوزين الذي يعتبر بدوره مكوناً أساسياً في الحموض النووية.

الفصل VIII

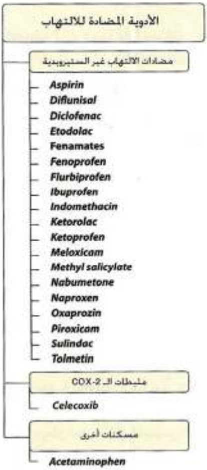
الأدوية المضادة للالتهاب والأدوية الذاتية: Anti-inflammatory Drugs and Autacoids

41

الأدوية المضادة للإلتهاب

I. نظرة عامة

الالتهاب هو استجابة طبيعية تحمي الأنسجة من الأذيات المحدثة بالرضوض الفيزيائية والمواد الكيمائية الضارة والعوامل المكروبية. يمثل الالتهاب دور الجسم الهادف إلى تعطيل أو تخريب العوامل الغازية وإزالة المواد المهيجة مما يتيح الفرصة لترميم أنسجته. عادة ما تتوقف العملية الالتهابية عند حدوث الشفاء التام. ولكن التحريض غير الملائم لجهاز المناعة قد يؤدي إلى التهاب كما في التهاب المفاصل الرثياني. في الحالة الطبيعية يمكن لجهاز المناعة أن يميز بين الذات والغير. أما في التهاب المفاصل الرثياني، فإن كريات الدم البيضاء تعتبر الغشاء الزليل (النسيج الذي يغذي الغضروف والعظم) جسماً غريباً وتبدأ هجوماً التهابياً. يؤدي تفعيل الكريات البيضاء إلى تفعيل اللمفاويات التائية (الجزء المتواسط بالخلايا من جهاز المناعة)، والتي تقوم بتجميع وتفعيل الوحيدات والبالعات، والتي بدورها تفرز في الجوف الزليل السايتوكينات المحرضة على الالتهاب بما فيها العامل المنخر للأورام ألفا(TNF-α) والإنترلوكن 1 (IL-1). تؤدي هذه السايتوكينات إلى 1) زيادة الارتشاح الخلوي في البطانة بسبب تحرر الهيستامين والكينينات والبروستاغلاندينات الموسعة للأوعية؛ 2) وزيادة إنتاج البروتين الارتكاسي C من قبل الخلايا الكبدية (وهو واسم التهابي)؛ 3) زيادة إنتاج وتحرر الإنزيمات الحالة للبروتين (إنزيمات الكولاجيناز والميتالوبروتيناز) من قبل الخلايا الغضروفية (المسؤولة عن المحافظة على الغضروف) مؤدية إلى تحلل الغضروف وتضيق المسافة المفصلية؛ 4) زيادة نشاط كاسرات العظم (التي تنظم تحلل العظم) مؤدية إلى تآكلات بؤرية في العظم ونقص تمعدن العظم حول المفاصل؛ و 5) تظاهرات مرضية جهازية تشمل القلب والرئتين والكبد. وبالإضافة إلى تفعيل اللفماويات التائية، تشارك اللمفاويات البائية في الالتهاب وتنتج العامل الرثياني (واسم التهابي) وأضداد ذاتية أخرى بهدف استمرار الالتهاب. تؤدي هذه الآليات الدفاعية إلى أذية نسيجية مترقية تتمثل في أذيات وتآكلات في المفصل وعجز وظيفي وألم وانخفاض نوعية الحياة. تتضمن أدوية التهاب المفاصل الرثياني مضادات الالتهاب أو كابتات للمناعة لتعديل العملية الالتهابية وإنقاص شدتها بهدف إنقاص الالتهاب والألم وإيقاف أو الإبطاء من تطور المرض. تتضمن الأدوية التي ستتم مناقشتها مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) وسيليكوكسيب (مثبط لإنزيم سايكلوأوكسيجيناز-2) والأستيامينوفين والأدوية المعدلة لسير المرض. كما ستتم مراجعة أدوية النقرس (الشكل 1-41).


الأدوية المضادة للالتهاب
مضادات الالتهاب غير الستيرويدية
Aspirin
Diflunisal
Diclofenac
Etodolac
Fenamates
Fenoprofen
Flurbiprofen
Ibuprofen
Indomethacin
Ketorolac
Ketoprofen
Meloxicam
Methyl salicylate
Nabumetone
Naproxen
Oxaprozin
Piroxicam
Sulindac
Tolmetin
مثبطات الـ COX-2
Celecoxib
مسكنات أخرى
Acetaminophen

الشكل 1.41
ملخص للأدوية المضادة للالتهاب.
COX = سايكلوكسجيناز. (التتمة في الصفحة التالية).

II. البروستاغلاندينات

تعمل جميع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) من خلال تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات. ولهذا فإن فهم عمل هذه الأدوية يتطلب معرفة تأثيرات وكيفية اصطناع البروستاغلاندينات في الجسم - وهي مشتقات للحموض الدسمة غير المشبعة ذات البنية الحلقية والحاوية على (20) ذرة كربون. [ملاحظة: تسمى هذه المركبات أحياناً بـ (Eicosanoids) حيث تدل Eicosa على 20 ذرة كربون.]

A. دور البروستاغلاندينات كوسائط موضعية (local mediators)

يتم إنتاج البروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة بها بكميات صغيرة في جميع الأنسجة عملياً. وهي عموماً تؤثر موضعياً في الأنسجة - أي حيث أنتجت، وتستقلب بسرعة إلى منتجات غير فعالة في مقرات تأثيرها. ولهذا فإنها لا تتواجد بتراكيز هامة في الدوران. يعد كل من الثرومبوكسان واللوكوترينات و HPETES (Hydroperoxyeicosatetraenoic) و HETES (Hydroxyeicosatetraenoic) مركبات شحمية تصطنع من الطليعة نفسها للبروستاغلاندينات وتستخدم كسبل حيوية مختلفة.

B. اصطناع البروستاغلاندينات

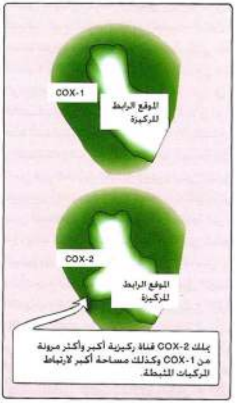
يعد الحمض الدسم الأراكيدونيك ذي العشرين ذرة كربون الطليعةَ الرئيسية للبروستاغلاندينات والمركبات المتعلقة. يعد أيضاً مكوناً للفوسفوليبيدات ضمن غشاء الخلية ورئيسياً في الفوسفاتيديل إينوزيتول والشحمية المعقدة الأخرى. يتحرر حمض الأراكيدونيك من الفوسفوليبيدات النسيجية بوساطة الفوسفوليباز A2 وإنزيمات Acyl hydrolase الأخرى عبر سلسلة من التفاعلات المنظمة بالهرمونات ومنبهات أخرى. وهناك سبيلان رئيسيان لاصطناع البروستاغلاندينات من حمض الأراكيدونيك.

1. **سبيل السايكلوكسجيناز:** تصطنع جميع البروستاغلاندينات ذات البنية الحلقية (البروستاغلاندينات والثرومبوكسانات والبروستاسايكلينات) ضمن سبيل السايكلوكسجيناز. ويوجد نموذجان متشابهان للسايكلوكسجيناز: السايكلوكسجيناز 1 (COX-1) المسؤول عن اصطناع البروستانوئيدات، بينما يحدث السايكلوكسجيناز 2 (COX-2) زيادة إنتاج البروستانوئيدات والتي تحصل في حالات الالتهاب والمرض. توصف COX-1 بأنها إنزيمات (إنزيم حماية) تنظم العمليات الخلوية العادية كحماية الخلايا المعدية والاستتباب الدموي Homeostasis وتراص الصفيحات والوظيفة الكلوية. بينما تعدُّ COX-2 مكوناً أساسياً في بعض الأنسجة كالدماغ والكلية والعظام، وتزداد مقاديرها في الأماكن الأخرى في الحالات الالتهابية. يملك الإنزيمان تسلسلاً في الحموض الأمينية متشابهاً بنسبة 60%، إلا أن مواقع ارتباط الركائز ومواقع التحفيز مختلفة قليلاً بينهما. فمثلاً يملك COX-2 قناة ركيزية مرنة وكبيرة مقارنة مع COX-1 كما أنه يملك مقراً واسعاً يمكن للمثبطات أن ترتبط به (الشكل 2-41). [ملاحظة: إن الاختلافات البنيوية بين COX-1 و COX-2 أتاحت المجال لظهور مثبطات COX-2 الاصطفائية.] وهناك ميزة أخرى لـ COX-2 هي أن وجودها في الأنسجة يتثبط بالستيروئيدات القشرية السكرية (الشكل 3-41) والذي قد يظهر في سياق تأثيرها الهام كمضادات للالتهاب.

الأدوية المضادة للالتهاب

- أدوية التهاب المفاصل
  - *Abatacept*
  - *Adalimumab*
  - *Anakinra*
  - *Chloroquine*
  - *Etanercept*
  - Gold salts
  - *Infliximab*
  - *Leflunomide*
  - *Methotrexate*
  - *D-Penicillamine*
  - *Rituximab*
- أدوية النقرس
  - *Allopurinol*
  - *Colchicine*
  - *Probenecid*
  - *Sulfinpyrazone*

الشكل 41-1 (تتمة)
ملخص للأدوية المضادة للالتهاب.


COX-1
الموقع الرابط للركيزة
COX-2
الموقع الرابط للركيزة
يملك COX-2 قناة ركيزية أكبر وأكثر مرونة من COX-1 وكذلك مساحة أكبر لارتباط المركبات المثبطة.

الشكل 2.41
الاختلافات البنيوية في المواقع الفعالة للسايكلوكسجيناز COX-1 و COX-2.

2. **سبيل الليبوكسجيناز:** يمكن أن تتبادل عدة إنزيمات ليبوكسيجيناز عملها على حمض الأراكيدونيك لتعطي HPETE-5, HPETE-15, HPETE-12 والتي تعد مشتقات بيروكسيدية غير ثابتة تحول بدورها إلى المشتقات الهيدروكسيلية الموافقة (HET-ES) أو إلى لوكوترينات أو ليبوكسينات وذلك بحسب النسيج (الشكل 3-41). وتفيد الأدوية المضادة للوكوترينات مثل زيليوتون Zileuton والزافيرلوكاست و Montelukast في علاج الربو التحسسي المعتدل إلى الشديد (ص 324).

C. آلية عمل البروستاغلاندينات

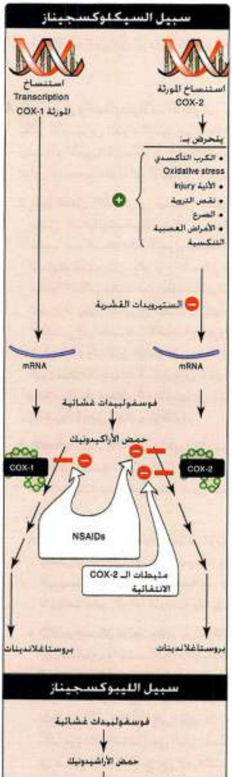
تتم العديد من تأثيرات البروستاغلاندينات من خلال ارتباطها بمجموعة متميزة متنوعة من المستقبلات الغشائية الخلوية والتي تعمل بوساطة البروتينات G وهذه بدورها تنشط أو تثبط الأدنيل سيكلاز أو تنبه الفوسفوليباز C. ويؤدي هذا إلى تحرض تشكل داي أسيل غليسرول والأينوزيتول 1 ,4 ,5 ـ ثلاثي الفوسفات (IP3). يتواسط كل من البروستاغلاندين $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) واللوكوترينات والترومبوكسان A2 (TXA_2) تفاعلات معينة من خلال تفعيل استقلاب الفوسفاتيديل أينوزيتول زيادة في الكالسيوم داخل الخلوي.

D. دورها في الجسم

تعمل البروستاغلاندينات ومستقلباتها داخلية المنشأ كمركبات إشارة موضعية تعدّل من استجابة نمط معين من الخلايا، وتختلف تأثيراتها كثيراً بحسب الأنسجة المختلفة فمثلاً يؤدي تحرر الترومبوكسان A2 من الصفيحات إلى تحريض دخول عدد جديد منها في عملية التراص الصفيحي (وهي المرحلة الأولى في تشكل الخثرة). بينما تُحدث مستوياته المرتفعة في أنسجة أخرى استجابة مختلفة، ففي العضلة الملساء يؤدي إلى تقلص فيها. كما تصنف البروستاغلاندينات من بين الوسائط الكيميائية التي تتحرر في سياق العمليات الالتهابية والتحسسية.

III. الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية

تضم الـ NSAIDs مجموعة من المركبات المختلفة كيميائياً والمختلفة من حيث صفاتها الخافضة للحرارة والمسكنة للألم والمضادة للالتهاب. وتعمل بشكل أساسي من خلال تثبيطها لإنزيم السايكلوكسجيناز الذي يحفز المرحلة الأولى من الاصطناع الحيوي للبروستانوئيدات. ويؤدي هذا إلى تناقص اصطناع البروستاغلاندين مع ما يحمله ذلك من تأثيرات مرغوبة وغير مرغوبة. لقد أدى كشف المشاكل القلبية الوعائية الخطيرة المتعلقة بمثبطات cox-2 الانتقائية إلى سحب الروفيكوكسيب والفاليدوكسيب من الأسواق (أما السيليكوكسيب فما يزال يستعمل عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني). كما أن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية قد اشترطت تحديث تسمية الـ NSAIDs التقليدية والسيليكوكسيب لتتضمن ما يلي: 1) تحذيراً من الأخطار المحتملة لحدوث الحوادث القلبية الوعائية الخثرية، واحتشاء العضلة القلبية، والسكتة الدماغية التي قد تكون مميتة؛ إضافة إلى تحذير من أن الخطر قد يزيد مع زيادة مدة الاستعمال وأن المصابين بالأمراض القلبية الوعائية أو الذين لديهم عوامل خطورة هم معرضون أكثر للخطر؛ 2) تحذيراً بأن الاستعمال ممنوع في حالات الألم حول الجراحة في عمليات مجازة الشريان الإكليلي؛ 3) وملاحظة بأن هناك زيادة في حدوث الاضطرابات الهضمية الضائرة بما فيها النزف والتقرح وانثقاب المعدة أو الأمعاء والذي قد يكون مميتاً. هذه الحوادث قد تحدث في أي وقت من المعالجة وبدون أعراض سابقة. المسنون معرضون


سبيل السيكلوكسجيناز
استنساخ المورثة
COX-2
يتحرض بـ:
• الكرب التأكسدي
Oxidative stress
• الأذية Injury
• نقص التروية
• الصرع
• الأمراض العصبية التنكسية
استنساخ
Transcription
المورثة COX-1
الستيرويدات القشرية
mRNA
mRNA
فوسفوليبيدات غشائية
حمض الأراكيدونيك
COX-1
COX-2
NSAIDs
مثبطات الـ COX-2 الانتقائية
بروستاغلاندينات
بروستاغلاندينات
سبيل الليبوكسجيناز
فوسفوليبيدات غشائية
حمض الأراشيدونيك
5-ليبوكسجيناز
لوكوترينات

الشكل 3.41
اصطناع البروستاغلاندينات واللوكوترينات.

لخطورة أكبر لحدوث الاضطرابات الهضمية. لقد ثبتت فائدة الأسبرين عند في الوقاية الأولية والثانوية للحوادث الوعائية القلبية وهو أكثر استعمالاً لهذا الغرض من استعماله كمسكن للألم.

A. الأسبرين والساليسيلات الأخرى

يعتبر الأسبرين الدواء النموذجي لـ NSAIDs التقليدية وقد وافقت عليه إدارة الغذاء والدواء الأمريكية رسمياً في عام 1939، وهو أكثرها استعمالاً، كما أنه الدواء الذي تقارن به جميع مضادات الالتهاب الأخرى.

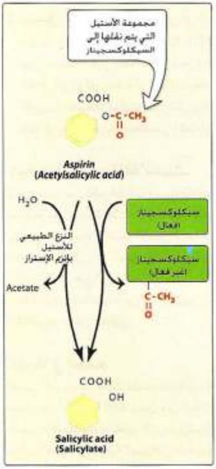
1. **آلية الفعل:** الأسبرين حمض عضوي ضعيف يتميز عن باقي الـ NSAIDs بكونه يؤستل السايكلوكسجيناز بشكل غير عكوس وبالتالي يزيل فعاليته (الشكل 4-41). بينما تعد الـ NSAIDs الأخرى جميعاً -بما فيها الساليسيلات- مثبطات عكوسة للسايكلوكسجيناز. يتم نزع الأستيل بسرعة من الأسبرين بأنظيم الاستيراز معطياً الساليسيلات التي تملك تأثيرات مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة. يعود التأثيران المضاد للالتهاب والخافض للحرارة للساليسيلات بشكل أساسي إلى حصرها لاصطناع البروستاغلاندين في مراكز التنظيم الحراري في الوطاء وأماكن التأثير المحيطية، وهي فوق ذلك ومن خلال إنقاص اصطناع البروستاغلاندينات تستطيع أن تمنع تحسس المستقبلات الألمية للمنبهات الآلية والكيميائية. ويعتقد أن الأسبرين يثبط أيضاً التنبيهات الألمية في المواضع تحت القشرية (وهي المهاد والوطاء).

2. **الأفعال:** تملك NSAIDs بما فيها الأسبرين ثلاثة تأثيرات علاجية رئيسية: إنقاص الالتهاب (مضادة للالتهاب) والألم (مسكنة) والحمى (خافضة للحرارة؛ الشكل 5-41). وكما سيذكر لاحقاً فإن جميع NSAIDs متساوٍ تقريباً في كل من هذه التأثيرات.

a. **التأثيرات المضادة للالتهاب:** بما أن الأسبرين يثبط نشاط السايكلوكسجيناز فهو ينقص تشكل البروستاغلاندينات وبالتالي يبدل تظاهرات الالتهاب التي تعمل البروستاغلاندينات فيها كوسائط. يثبط الأسبرين الالتهاب في المفاصل، ولكنه لا يوقف تطور الحالة المرضية ولا يؤدي إلى هدأتها.

b. **التأثير المسكن للألم:** يعتقد بأن PGE2 يزيد حساسية النهايات العصبية لتأثير البراديكينين والهيستامين والوسائط الكيماوية الأخرى التي تتحرر موضعياً في الحدثية الالتهابية. لذا ومن خلال إنقاص اصطناع PGE2 يمارس الأسبرين و NSAIDs الأخرى دورها المثبط لحس الألم. تستخدم الساليسيلات بشكل أساسي لتخفيف الألم الخفيف إلى المتوسط والناشئ عن الاضطرابات العضلية الهيكلية أكثر من ذلك الناشئ عن البنى الحشوية. كما أن المشاركة بين المجموعتين فعالة في علاج الألم الناتج عن الخباثات. إن ديفلونيزال أقوى بثلاث إلى أربع مرات من الأسبرين كمسكن ومضاد التهاب ولكنه لا يملك تأثيراً خافضاً للحرارة.

c. **التأثير الخافض للحرارة:** تحدث الحمى عندما ترتفع درجة الحرارة إلى نقطة محددة في المركز الوطائي الأمامي المنظم للحرارة. ويمكن أن ينتج ذلك عن اصطناع PGE2 الذي يتنبه بدوره عندما تتحرر إحدى العوامل داخلية المنشأ المحدثة للحمى من الكريات البيضاء (مثل السايتوكين) كاستجابة للإنتان أو فرط التحسس أو الخباثة أو الالتهاب. تقوم الساليسيلات بخفض حرارة الجسم عند المصابين بالحمى عبر منع اصطناع وتحرر PGE2. يعيد الأسبرين



الشكل 4.41
استقلاب الأسبرين وأستلة السايكلوكسجيناز بوساطة الأسبرين.

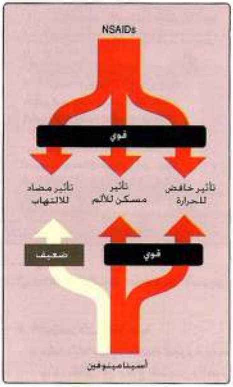
"ثرموستات الجسم" إلى وضعيته الطبيعية ويعيد درجة حرارة الجسم إلى طبيعتها بسرعة وذلك بزيادة تبدد الحرارة بخلال توسيع الأوعية المحيطية والتعرق. أما حرارة الجسم الطبيعية فلا يؤثر عليها الأسبرين. الديفلونيزال لا ينقص الحمى لأنه لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي.

d. **الأفعال التنفسية:** يزيد الأسبرين بالجرعات العلاجية التهوية السنخية. [ملاحظة: الساليسيلات تفك اقتران الفسفرة التأكسدية مما يؤدي إلى ارتفاع مقادير CO2 وازدياد معدل التنفس.] بينما تؤثر الجرعات العالية مباشرة على مركز التنفس البصلي مؤدية إلى فرط التهوية والقلاء التنفسي والذي عادة ما تعاوضه الكلية بشكل كاف. أما الجرعات السمية فتسبب شلل التنفس المركزي والحماض التنفسي بسبب الإنتاج المستمر لـ CO_2.

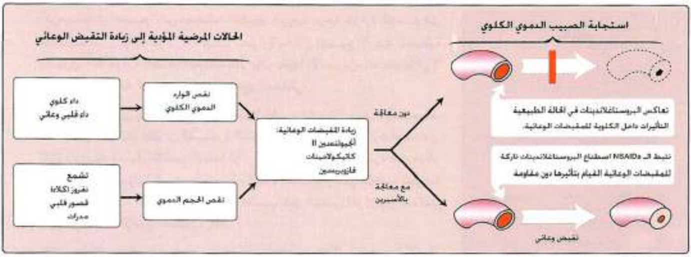
e. **التأثيرات الهضمية:** يثبط البروستاسيكلين (PGI2) في الحالة الطبيعية الإفراز الحمضي للمعدة. بينما ينبه كل من PGE2 و PGF2α اصطناع المواد المخاطية الحامية لكل من المعدة والمعي الدقيق، فبوجود الأسبرين يتوقف تشكل تلك المواد مما يؤدي إلى زيادة الإفراز الحمضي المعدي ونقص الحماية المخاطية. وقد يسبب ذلك ضائقة شرسوفية وتقرحاً و/أو نزفاً. يمكن أن يفقد المريض حوالي 3-8 مل من الدم عبر البراز يومياً باستخدام جرعات 1-4.5 غ من الأسبرين، وإن الأشكال الصيدلانية الدارئة Buffered والمغلفة معوياً Enteric-Coated ذات فائدة قليلة في التعامل مع هذه المشكلة. أما الأدوية التي تستعمل للوقاية من القرحات المعدية والعفجية فتتضمن مشتق PGE1 الميزوبروستول، ومثبطات مضخة البروتون (كالإيزوميبرازول واللانسوبرازول والأوميبرازول والبانتوبرازول والرابيبرازول) التي يمكن أن تستعمل لمعالجة القرحة التي تسببها NSAIDs وخاصة عندما يحتاج المريض تناول NSAIDs باستمرار. مضادات الهستامين H2 (سيميتيدين وفاموتيدين ونيزاتيدين ورانيتيدين) تخفف عسر الهضم الناجم عن NSAIDs، ولكنها قد تُقنّع شكاوى هضمية خطيرة، وقد لا تكون بمثل فعالية مثبطات مضخة البروتون لشفاء القرحة والوقاية من تشكلها.

f. **التأثيرات على الصفيحات:** يعزز الترومبوكسان A2 التراصّ الصفيحي، أما PGI_2 فينقصه. إن إعطاء جرعة منخفضة من الأسبرين (60-81 ملغ يومياً) يؤدي إلى تثبيط غير عكوس في إنتاج الترومبوكسان الصفيحي من خلال أستلة السايكلوأوكسيجيناز. وبما أن الصفيحات لا تحتوي نوى فهي لا تستطيع اصطناع إنزيم جديد، ويستمر نقص الترومبوكسان فيها طيلة فترة حياتها (البالغة 3-7 أيام). إن نقص TXA_2 ينقص تراص الصفيحات (وهو المرحلة الأولى في تشكل الخثرة)، وبالتالي يعطي تأثيراً مضاداً للتخثر وتطاولاً في زمن النزف. وأخيراً، فإن الأسبرين يثبط أيضاً السايكلوأوكسيجيناز في الخلايا البطانية مؤدياً إلى تثبيط تشكيل PGI_2: ولكن الخلايا البطانية تملك نوى قادرة على إعادة تصنيع سايكلوأوكسيجيناز جديد. (PGI_2 يملك فعلاً مضاداً للصفيحات.)

g. **التأثير على الكلية:** تمنع مثبطات السايكلوكسيجيناز تركيب PGE_2 و PGI_2 التي تحافظ على الصبيب الدموي الكلوي وخصوصاً بوجود المقبضات الوعائية الجائلة في الدم (الشكل 41-6). يمكن أن يؤدي تناقص تركيب البروستاغلاندينات إلى احتباس الصوديوم والماء وربما يسبب ارتفاع البوتاسيوم وحدوث الوذمات عند بعض المرضى، وقد يحدث أيضاً التهاب كلية خلالي Interstitial Nephritis بأي من أدوية NSAIDs ماعدا الأسبرين.



الشكل 5.41
تأثيرات NSAIDs والأسيتامينوفين.


استجابة الصبيب الدموي الكلوي
الحالات المرضية المؤدية إلى زيادة التقبض الوعائي
داء كلوي
داء قلبي وعائي
نقص الوارد
الدموي الكلوي
تشمع
تشرز (كلائي)
قصور قلبي
مدرات
نقص الحجم الدموي
زيادة المقبضات الوعائية:
أنجيوتنسين II
كاتيكولامينات
فازوبرسين
دون معاقة
مع معاقة
بالأسبرين
تعاكس البروستاغلاندينات في الحالة الطبيعية
التأثيرات داخل الكلوية للمقبضات الوعائية.
تثبط الـ NSAIDs اصطناع البروستاغلاندينات تاركة
للمقبضات الوعائية القيام بتأثيرها دون مقاومة
تقبض وعائي

الشكل 6.41
التأثيرات الكلوية الناجمة عن تثبيط الأسبرين لاصطناع البروستاغلاندينات.

3. الاستعمالات العلاجية

a. **مضادة للالتهاب، خافضة للحرارة، ومسكنة للألم:** تستعمل كل من الساليسيلات ومشتقاتها في علاج النقرس والحمى الرثوية والتهاب المفاصل التنكسي التهاب المفاصل الرثياني. كما أن الصداع وآلام المفاصل والآلام العضلية هي من الحالات الشائعة التي تتطلب تسكين الألم.

b. **الاستخدامات الموضعية:** تستخدم الساليسيلات موضعياً في معالجة الثفن (مسمار القدم Corn) والشسين Calluses والثآليل. وتستخدم سالسيلات الميثيل (Oil Of Wintergreen) خارجياً كمراهم جلدية مضادة للتخريش.

c. **الاستخدامات القلبية الوعائية:** يستعمل الأسبرين لتثبيط التراص الصفيحي. وتستخدم الجرعات المنخفضة منه بشكل وقائي لـ 1) إنقاص النوب الإقفارية العابرة المتكررة (TIAs) والسكتة؛ 2) إنقاص اختطار الوفيات عند المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد؛ 3) إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد غير المميت و/أو الوفاة عند الذين لديهم احتشاء عضلة قلبية سابق أو خناق صدري غير مستقر؛ 4) إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية والموت المفاجئ عند المصابين بخناق صدري مستقر؛ 5) إنقاص الخطورة القلبية الوعائية عند المرضى الخاضعين لبعض إجراءات إعادة التوعية.

4. الحرائك الدوائية

a. **الإعطاء والتوزع:** بعد الامتصاص الفموي، تمتص الساليسيلات غير المتشردة من المعدة والأمعاء الدقيقة بشكل منفعل (يزداد انحلال المضغوطات في الـ pH الأعلى للأمعاء). أما الامتصاص المستقيمي للساليسيلات فهو بطيء ولا يعول عليه ولكنه طريق مفيد عند الأطفال الذين يعانون من إقياءات. يجب تجنب إعطاء الساليسيلات عند الأطفال والمراهقين (أصغر من 15سنة) المصابين بالحماق أو الأنفلونزا وذلك لتجنب حدوث متلازمة Reye. تعبر الساليسيلات (عدا الديفلونيزال Diflunisal) كلاً من الحاجز الدموي الدماغي والمشيمة وتمتص عبر الجلد السليم (وخاصة ميثيل ساليسيلات).

b. **الجرعة:** تبدي الساليسيلات تأثيراً مسكناً للألم بالجرعات المنخفضة؛ أما التأثير المضاد للالتهاب فلا يظهر إلا بالجرعات العالية (الشكل 7-41). فمثلاً إن إعطاء

مضغوطتين من الأسبرين بعيار 325 ملغ ولأربع مرات يومياً ينقص الألم، بينما يؤدي إعطاء 20-12 مضغوطة يومياً إلى ظهور التأثير المضاد للالتهاب إضافة إلى تسكين الألم. إن جرعة الوقاية طويلة الأمد من احتشاء العضلة القلبية هي 162-81 ملغ/يوم؛ أما في التهاب المفاصل الرثياني أو التنكسي فالجرعة البدئية 3 غ/يوم؛ وفي الوقاية من السكتة تعطى جرعة 325-50 ملغ/يوم؛ ويعطى المريض الذي يصاب باحتشاء عضلة قلبية حاد جرعة 325-162 ملغ من الأسبرين غير المغلف معوياً مضغاً ويبتلعها فوراً.

c. **المصير Fate**: يحلمه الأسبرين بالجرعات المنخفضة العادية (650 ملغ/يوم) إلى ساليسيلات وحمض الخل (Acetic Acid) بإنزيم الإستراز الموجود في النسج والدم (الشكل 4-41). وتتحول الساليسيلات في الكبد إلى مركبات مقترنة Conjugates ومنحلة بالماء، وتصفى بسرعة عبر الكلية وفق حرائك الرتبة الأولى first-order kinetics يكون نصف عمرها المصلي في هذه الحالة 3.5 ساعة. أما إذا أعطيت جرعات أكبر كمضادات الالتهاب (>4 غ يومياً) بحيث يُشبع طريق الاستقلاب الكبدي فنشاهد هنا حرائك الرتبة صفر zero-order kinetics ويزداد نصف العمر ليبلغ 15 ساعة أو أكثر (الشكل 8-41). يتطلب إشباع الإنزيمات الكبدية علاجاً لعدة أيام وحتى أسبوع. وبما أن الساليسيلات هي حمض عضوي فهي تُفرز في البول، وقد تؤثر على طرح حمض البول، وخاصة بجرعاتها المنخفضة التي تنقص إفراز حمض البول، بينما يزداد إفرازه بالجرعات العالية. يجب مراقبة كل من الوظيفة الكبدية والكلوية بشكل دوري عند الذين يخضعون لمعالجة طويلة الأمد بجرعات عالية من الأسبرين، كما يجب تجنب الأسبرين عند المرضى الذين تنخفض لديهم تصفية الكرياتينين إلى ما دون 10 مل/د.

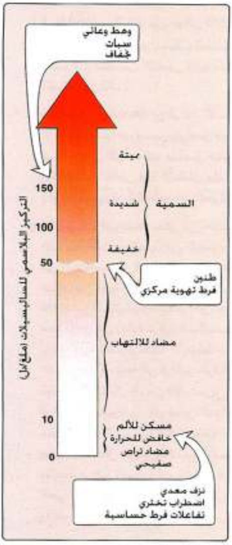
5. التأثيرات الضائرة

a. **التأثيرات الهضمية**: إن التأثيرات الهضمية الأكثر شيوعاً للساليسيلات هي الضائقة الشرسوفية والغثيان والقيء. كما تشاهد النزوف الهضمية المجهرية تقريباً عند جميع المعالجين بهذه الأدوية. [ملاحظة: بما أن الأسبرين مركب حمضي فهو غير مشحون في الباهاء المعدي، وبالتالي فهو يعبر بسرعة إلى الخلايا المخاطية حيث يتشرد (يكتسب شحنة سلبية) ويُحتبس فيها ويصبح قادراً على إحداث أذية مباشرة وشديدة في الخلايا. ولهذا السبب ينبغي أخذه مع الطعام ومع كميات كبيرة من السوائل لمنع حدوث عسر الهضم. كما يمكن أخذه مع ميزوبروستول أو أحد مثبطات مضخة البروتون.]

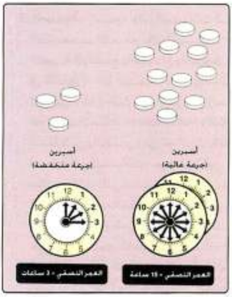
b. **التأثيرات الدموية**: تؤدي الأستلة اللاعكوسة للسايكلوكسجيناز الصفيحي إلى إنقاص مستوى TXA_2 فيها وبالتالي تثبيط التراص الصفيحي وتطاول زمن النزف، ولهذا السبب يجب عدم أخذ الأسبرين لمدة أسبوع على الأقل قبل الجراحة. كما قد يتطلب إعطاء الساليسيلات خفض جرعة المميعات، ومن الضروري مراقبة المريض بعناية وتقديم المشورة له.

c. **جهاز التنفس**: تؤدي الساليسيلات بجرعاتها السمية إلى تثبيط التنفس وحدوث حماض تنفسي مع حماض استقلابي غير معاوَضين.

d. **العمليات الاستقلابية**: الجرعات الكبيرة من الساليسيلات تفك اقتران الفسفرة التأكسدية وبالتالي فإن الطاقة التي تستخدم عادة في اصطناع ATP تتبدد على شكل حرارة، وهذا يفسر حدوث فرط حرارة الجسم الناجم عن الساليسيلات عندما تؤخذ بجرعات سمية.



الشكل 7.41
تأثيرات الساليسيلات المعتمدة على الجرعة.



الشكل 8.41
تأثير الجرعة على العمر النصفي للأسبرين.

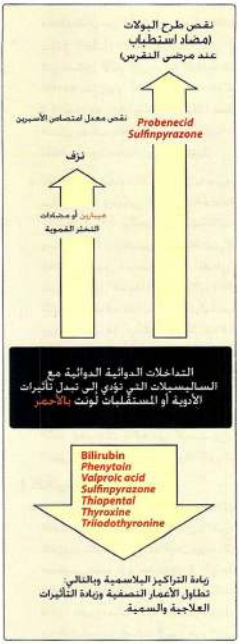
e. **فرط الحساسية:** يتعرض حوالي 15% من المرضى الذين يتناولون الأسبرين إلى تفاعلات فرط الحساسية، وتتضمن الأعراض التحسسية الصريحة كلاً من الشرى والتقبض القصبي والوذمة الوعائية العصبية. أما الصدمة التأقية المميتة فهي نادرة.

f. **متلازمة راي (Reye):** إن تناول الأسبرين أو الساليسيلات الأخرى في سياق الإصابة بإنتان فيروسي يترافق مع زيادة احتمال حدوث متلازمة راي، وهي عبارة عن التهاب كبد صاعق مميت عادة، مع وذمة دماغية. وتصادف هذه الحالة بشكا خاص عند الأطفال، ولذلك ينبغي إعطاؤهم مركبات الأستامينوفين (أو الآيبيوبروفن) كخافضات للحرارة بدلاً من الأسبرين.

g. **التداخلات الدوائية:** يمكن أن تحدث تأثيرات جانبية غير مرغوبة إذا أعطيت الساليسيلات مع العديد من المجموعات الدوائية. ولأن الأسبرين موجود في كثير من المستحضرات التي تباع دون وصفة، يتوجب نصح المرضى بقراءة اللصاقات للتأكد من كمية الأسبرين فيها وذلك لتجنب تناول جرعات مفرطة. يرتبط % 90-95 من الساليسيلات بالبروتين، ويمكن أن يُزاح من مواقع ارتباطه بالبروتين مما يؤدي إلى زيادة تركيز الساليسيلات الحرة؛ وبالعكس، فإن الأسبرين قد يزيح أدوية أخرى عالية الارتباط بالبروتين (كالوارفارين والفينيتوين وحمض الفالبرويك) مؤدياً إلى تراكيز حرة أعلى من الدواء الآخر (الشكل 9-41). يجب تجنب الاستعمال المزمن للأسبرين عند المرضى الذين يتناولون البروبينيسيد أو السولفينبيرازون لأن هذين الدواءين يزيدان الإطراح الكلوي لحمض البول بينما يعمل الأسبرين (<2 غ/يوم) على إنقاص التصفية الكلوية لحمض البول. يمنع استعمال الكيتورولاك مع الأسبرين بسبب خطر حدوث النزف الهضمي وتثبيط تراص الصفيحات. وأخيراً فإن على المرضى الذين تناولوا لقاح الحماق الحي المضعف أن لا يتناولوا الأسبرين لمدة ستة أسابيع على الأقل بعد التلقيح وذلك لتجنب حدوث متلازمة راي.

h. **في الحمل:** يصنف الأسبرين حسب تصنيف الـ FDA في المجموعة C خلال الثلثين الأول والثاني، وفي المجموعة D خلال الثلث الثالث. ونظرا لكون الساليسيلات تطرح في حليب الثدي فيجب تجنب الأسبرين خلال الحمل والإرضاع.

6. **السمية:** السمية بالساليسيلات قد تكون خفيفة أو شديدة. يسمى الشكل الخفيف بـ التسمم بالساليسيلات Salicylism ويتميز بالغثيان والقيء وفرط التهوية الواضح والصداع والتخليط الذهني والدوخة والطنين (رنين أو هدير في الأذنين). أما السمية الشديدة بالساليسيلات فتحدث مع الجرعات الكبيرة (الشكل 7-41) حيث يلي الأعراض السابقة عدم ارتياح Restlessness وهذيان Delirium وإهلاسات Hallucinations واختلاجات Convulsions وسبات Coma وحماض استقلابي وتنفسي ومن ثم الموت بالقصور التنفسي. ويعتبر الأطفال أكثر تعرضا لسمية الساليسيلات، حيث أن تناول حوالي 10 غ من الأسبرين (أو 5 غ من ميثيل ساليسيلات التي تستخدم كمرهم مخرش مضاد) يمكن أن يسبب الموت عند الأطفال. إن معالجة التسمم بالساليسيلات يجب أن تتضمن قياس التراكيز المصلية لها وقياس pH وذلك من أجل اختيار الطريقة الأفضل للمعالجة. ففي حالات التسمم الخفيف تكفي عادة المعالجة العرضية، كما تساعد زيادة باهاء البول على طرح الساليسيلات. أما الحالات الشديدة فتستلزم القيام بإجراءات إجبارية تتضمن إعطاء السوائل الوريدية وإجراء التحال (الدموي أو البيرتواني) والتقييم المتكرر للتوازن الشاردي والحمضي-القلوي وتصحيحه. (ملاحظة: الديفلونيزال لا يسبب تسمماً ساليسيلياً.)


نقص طرح البولات
(مضاد استطباب
عند مرضى النقرس)
نقص معدل امتصاص الأسبرين
Probenecid
Sulfinpyrazone
نزف
هيبارين أو مضادات
التخثر الفموية
التداخلات الدوائية الدوائية مع الساليسيلات التي تؤدي إلى تبدل تأثيرات الأدوية أو المستقلبات لونت بالأحمر
Bilirubin
Phenytoin
Valproic acid
Sulfinpyrazone
Thiopental
Thyroxine
Triiodothyronine
زيادة التراكيز البلاسمية وبالتالي:
تطاول الأعمار النصفية وزيادة التأثيرات العلاجية والسمية.

الشكل 9.41
الأدوية التي تتداخل مع الساليسيلات.

B. مشتقات حمض البروبيوني

الآيبيوبروفن Ibuprofen هو أول دواء في هذه المجموعة استخداماً في الولايات المتحدة، ثم طرحت الأدوية الأخرى بما فيها النابروكسين والفينوبروفن والكيتوبروفن والفلوربايبروفن والأوكسابروزين. وجميع هذه المركبات تمتلك صفات مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة، كما أنها قد تؤثر على وظيفة الصفيحات وتطيل زمن النزف. ولها فائدة هامة في العلاج المديد لالتهاب المفاصل الرثياني والتهاب العظم والمفصل Osteoarthritis (التهاب المفاصل التنكسي) وذلك نظراً لتأثيراتها الهضمية الأقل شدة من الأسبرين. إنها مثبطات عكوسة للسايكلوكسجيناز، ولهذا فهي كالأسبرين تثبط اصطناع البروستاغلاندينات وليس اللوكوترينات. وجميعها جيدة الامتصاص عندما تعطى فموياً وترتبط بشكل كامل تقريباً مع ألبومين المصل. [ملاحظة: يملك الأوكسابروزين أطول عمر نصفي بينها إذ يعطى مرة واحدة يومياً.] تخضع هذه الأدوية لاستقلاب كبدي وتطرح عبر الكلية. والتأثيرات الهضمية هي الأكثر شيوعاً، وتتراوح بين عسر الهضم dyspepsia والنزف. كما ذكرت اضطرابات شملت الجملة العصبية المركزية مثل الصداع والطنين والدوار.

C. مشتقات حمض الخل

تتضمن هذه المجموعة من الأدوية الإندوميثاسين والسوليندالك Sulindac والإيتودولاك Etodolac، وجميعها مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة، وتعمل من خلال تثبيط عكوس للسايكلوكسجيناز، ولكنها عموماً لا تستخدم لخفض الحرارة. وعلى الرغم من قوة تاثير الإندوميثاسين المضاد للالتهاب فإن تأثيراته السمية قد حدت من استعماله في علاج التهاب المفاصل النقرسي الحاد والتهاب الفقار المقسط والداء التنكسي للورك. أما السوليندالك فهو طليعة دوائية غير فعالة وقريب جداً من الإندوميثاسين، وهو أقل فعالية منه، ولكنه يفيد في معالجة التهاب المفاصل الرثياني والتهاب الفقار المقسط والداء التنكسي والنقرس الحاد، وتشبه تأثيراته الجانبية تلك الناتجة عن NSAIDs الأخرى (بما فيها الإندوميثاسين) ولكنها أخف. وأخيراً، يؤثر الإيتودولاك بشكل مشابه لـ NSAIDs الأخرى، ولكن تأثيراته الهضمية قليلة الحدوث.

D. مشتقات الأوكسيكام Oxicam

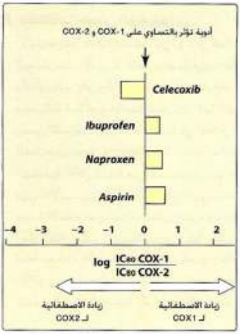
يستعمل البيروكسيكام والميلوكسيكام لعلاج التهاب المفاصل الرثياني والتهاب الفقار المقسط والتهاب العظم والمفصل التنكسي. ويتميزان بطول العمر التصفي مما يسمح باستخدامهما لمرة واحدة في اليوم. يطرح كل من الدواء الأصل ومستقلباته في البول. وتصادف التأثيرات الهضمية عند حوالي 20% من المرضى المعالجين بالبيروكسيكام. يثبط الميلوكسيكام كلاً من COX-1 و COX-2 ولكنه يفضل الارتباط بـ COX-2، كما أن تأثيراته الهضمية أخف من البيروكسيكام عندما يعطى بجرعات منخفضة إلى معتدلة. أما إذا أعطي بجرعة كبيرة عندئذ تزول الاصطفائية ويؤثر على COX-1 و COX-2. يطرح البيروكسيكام ومستقلباته في البول، بينما يطرح الميلوكسيكام بشكل مستقلبات (مع مقدار ضئيل من الدواء الأصلي) بنسب متساوية في البول والبراز.

E. الفينامات Fenamates

لا يملك حمض الميفيناميك Mefenamic Acid والـ Meclofenamate ميزات عن بقية الـ NSAIDs كمضادات للالتهاب وقد يكون الإسهال ـ الذي تحدثه أحياناً ـ شديداً كما قد تسبب أذية التهابية في الأمعاء وقد ذكرت حالات من فقر الدم الانحلالي.

F. الأحماض الخلّية متخالفة الأريل

يستخدم كل من دايكلوفيناك Diclofenac وتولميتين Tolmetin في المعالجة طويلة الأمد لالتهاب المفاصل الرثياني والداء التنكسي والتهاب الفقار المقسط. دايكلوفيناك أشد تأثيراً من الإندوميثاسين والنابروكسين، وتتوافر منه أشكال عينية، كما يتراكم في السائل المفصلي، ويطرح هو ومستقلباته بشكل رئيسي عبر الكلية. أما التولميتين فهو فعال كمضاد التهاب وخافض حرارة ومسكن للألم، وعمره النصفي خمس ساعات، ويرتبط ببروتينات البلازما بنسبة 99%، وتطرح مستقلباته في البول. التأثيرات السمية لكلا الدواءين تشبه تلك المشاهدة في NSAIDs الأخرى. الكيتورولاك هو مسكن قوي ولكن تأثيره المضاد للالتهاب معتدل، ويعطى عبر الفم أو بالحقن العضلي في معالجة الألم بعد الجراحة، ويطبق موضعياً في التهاب الملتحمة التحسسي، ويخضع لاستقلاب كبدي، ويطرح مع مستقلباته في البول، ويستطب للتسكين قصير الأمد للألم المعتدل إلى الشديد لمدة أقصاها خمسة أيام حيث تعطى الجرعة الأولى وريدياً أو عضليا في عيادة الطبيب أو في المستشفى، ولكن يجب تجنب استعماله عند الأطفال. أما حالات الألم الخفيف والحالات المزمنة فيجب أن لا تتجاوز الجرعة 40 ملغ/يوم. ويمكن للكيتورولاك أن يسبب قرحات هضمية مميتة ونزفا هضميا و/أو انثقابا في المعدة أو الأمعاء.



الشكل 10.41

الانتقائية النسبية لبعض NSAIDs الشائعة، وذلك اعتماداً على لوغاريتم النسبة IC_{80} (وهي التركيز الدوائي اللازم لإحداث تثبيط بمقدار 80% للسايكلوكسجيناز).

G. نابوميتون Nabumetone

يستطب النابوميتون لعلاج التهاب المفاصل الرثياني والداء التنكسي، وتأثيراته الجانبية قليلة. يستقلب النابوميتون في الكبد إلى مستقلبات فعالة تبدي فعالية مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ومسكنة للألم. ثم تستقلب المستقلبات الفعالة في الكبد إلى مستقلبات عاطلة تطرح عبر الكلية. ولذلك يجب توخي الحذر عند استعمال هذا الدواء عند وجود انخفاض في وظيفة الكبد، كما يجب إعادة ضبط الجرعة عندما تنخفض تصفية الكرياتينين إلى ما دون 50 مل/د.

H. سيليكوكسيب Celecoxib

يملك انتقائية هامة لتثبيط COX-2 أكثر من COX-1 (الشكل 10-41). وفي الواقع فإنه لا يحصر COX-1 في الزجاج. وبعكس التثبيط السريع وغير العكوس الذي يحدثه الأسبرين لـ COX-1 فإن تثبيطه لـ COX-2 عكوس ويعتمد على الزمن، وينصح به في علاج التهاب المفاصل الرثياني والداء التنكسي ومعالجة الألم. كما أنه بعكس الأسبرين لا يثبط تراص الصفيحات ولا يزيد زمن النزف. يملك الدواء فعالية مماثلة للـ NSAIDs في معالجة الألم وفي حال وجود خطر للإصاباة بالحوادث القلبية الوعائية. كما أنه أقل إحداثا للنزف الهضمي وعسر الهضم عندما يستعمل لوحده بدون الأسبرين؛ ولكن هذه الميزة تغيب عندما يستعمل مع الأسبرين. عند مرضى الخطورة العالية للقرحات (أي، قصة سابقة لداء القرحة الهضمية) فإنه قد يكون من الضروري استعمال مثبطات مضخة البروتون مع السيليكوكسيب والأسبرين لتجنب حدوث القرحات المعدية.

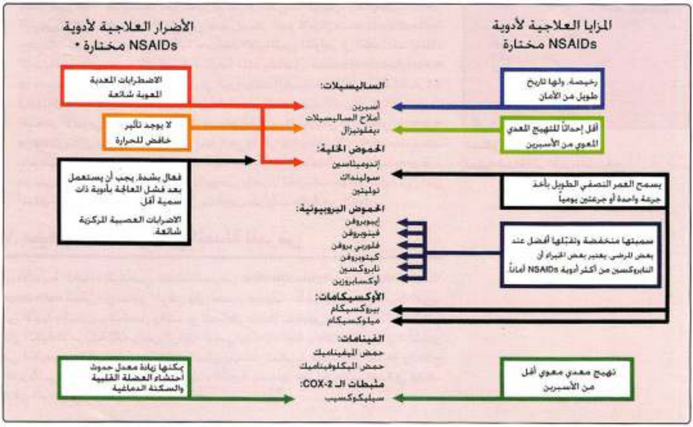
1. **الحرائك الدوائية**: يمتص السيليكوكسيب بسرعة ليصل إلى تركيز أعظمي في غضون 3 ساعات تقريباً، ويستقلب بشكل واسع في الكبد بجملة السيتوكروم P450 (CYP2C9) ويطرح في البراز والبول. عمره النصفي حوالي 11 ساعة ولذلك يؤخذ عادة لمرة واحدة في اليوم ولكن الجرعة يمكن أن تقسم إلى جرعتين يومياً. يجب تخفيض الجرعة اليومية الموصى بها بمقدار النصف عند وجود قصور معتدل في الوظيفة الكبدية، ويجب تجنب استعمال الدواء في الأمراض الكبدية والكلوية الشديدة.

2. **التأثيرات الضائرة:** من أكثر تأثيراته الجانبية شيوعاً الصداع والألم البطني والإسهال وعسرة الهضم. يمنع إعطاء السيليكوكسيب عند المرضى المتحسسين على السلفوناميدات. [ملاحظة: عند وجود قصة حدوث تحسس على دواء من زمرة السلفوناميدات فمن الأفضل استخدام NSAID لانوعي مع دواء مثبط لمضخة البروتون.] كما هي الحال مع NSAIDs الأخرى فقد تحصل سمية كلوية. يجب تجنب السيليكوكسيب عند مرضى القصور الكلوي المزمن والأمراض القلبية الشديدة والقصور الكبدي وعند حدوث نقص الحجم. إن المرضى الذين أبدوا ارتكاسات عند معالجتهم بالأسبرين أو بـ NSAIDs غير الانتقائية قد تحدث لديهم ارتكاسات تأقية مماثلة بالسيليكوكسيب. إن الأدوية المثبطة لجملة السيتوكروم P450 من نوع CYP2C9 مثل الفلوكونازول والفلوفاستاتين والزافيرلوكاست قد تزيد المستويات المصلية للسيليكوكسيب. ويملك السيليكوكسيب القدرة على تثبيط CYP2D6 مؤدياً إلى زيادة تراكيز بعض الأدوية مثل حاصرات بيتا ومضادات الاكتئاب والأدوية المضادة للذهان.

يلخص الشكل 11-41 بعض مزايا ومساوئ مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

IV. أسيتامينوفين Acetaminophen

يثبط هذا الدواء تركيب البروستاغلاندين في الجملة العصبية المركزية، وهذا ما يفسر تأثيره المسكن والخافض للحرارة. وتعود فعاليته المضادة للالتهاب الضعيفة إلى ممارسته لتأثير الضعيف على إنزيم السايكلوأوكسجيناز الموجود في الأنسجة المحيطية. لا يؤثر الأسيتامينوفين على وظيفة الصفيحات، ولا يسبب زيادة زمن التخثر الدموي.


المزايا العلاجية لأدوية NSAIDs مختارة
الأضرار العلاجية لأدوية NSAIDs مختارة *
رخيصة، ولها تاريخ طويل من الأمان
أقل إحداثاً للتهيج المعدي المعوي من الأسبرين
يسمح العمر النصفي الطويل بأخذ جرعة واحدة أو جرعتين يومياً
سميتها منخفضة وتقبلها أفضل عند بعض المرضى. يعتبر بعض الخبراء أن النابروكسين من أكثر أدوية NSAIDs أماناً
تهيج معدي معوي أقل من الأسبرين
الساليسيلات:
أسبرين
أملاح الساليسيلات
ديفلونيزال
الحموض الخلية:
إندوميثاسين
سولينداك
تولميتين
الحموض البروبيونية:
إيبوبروفن
فينوبروفن
فلوربي بروفن
كيتوبروفن
نابروكسين
أوكسابروزين
الأوكسيكامات:
بيروكسيكام
ميلوكسيكام
الفينامات:
حمض الميفيناميك
حمض الميكلوفيناميك
مثبطات الـ COX-2:
سيليكوكسيب
الاضطرابات المعدية المعوية شائعة
لا يوجد تأثير خافض للحرارة
فعال بشدة. يجب أن يستعمل بعد فشل المعالجة بأدوية ذات سمية أقل
الاضرابات العصبية المركزية شائعة.
يمكنها زيادة معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية والسكتة الدماغية

الشكل 11.41

ملخص لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. * تملك هذه الأدوية، ما عدا الأسبرين، القدرة على زيادة حدوث احتشاء العضلة القلبية والسكتات الدماغية.

A. الاستعمالات العلاجية:

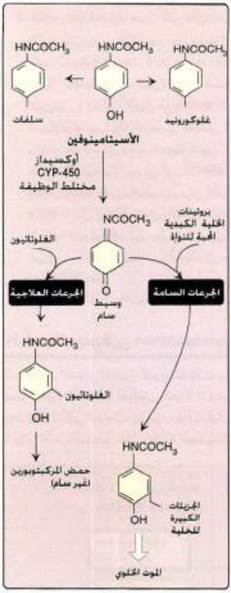
إن تأثيرات الدواء الخافضة للحرارة والمسكنة في نفس الوقت، تجعله بديلاً مناسباً للأسبرين عند مرضى الشكايات المعدية، أو الذين من غير المرغوب حدوث تطاول في زمن النزف لديهم، أو عندما لا يتطلب الأمر التأثيرَ المضاد للالتهاب للأسبرين. الأسيتامينوفين هو الدواء المختار (كخافض للحرارة ومسكن) لعلاج الأطفال المصابين بالأخماج الفيروسية أو الحماق [تذكر أن الأسبرين يزيد من خطر حدوث متلازمة راي.] الأسيتامينوفين لا يعاكس عمل الأدوية الطارحة لحمض البول مثل البروبينيسيد والسولفينبيرازون، ولذلك يمكن إعطاؤه للمصابين بداء النقرس والمعالجين بتلك الأدوية.

B. الحرائك الدوائية:

يمتص الدواء بسرعة عبر السبيل الهضمي، ويخضع لعبور أولي هام في كل من خلايا لمة الأمعاء والخلايا الكبدية. وفي الظروف العادية، يتحول قسم كبير من الأسيتامينوفين في الكبد إلى مستقلبات كبريتية أو مقترنة بالحمض الغلوكوروني، بينما ترجع كمية زهيدة منه مشكلة N- Acetylbenzoiminoquinone وهو مستقلب خطير وذو قدرة تفاعلية عالية، وخاصة مع مجموعات السلفهدريل. ولذلك فعند إعطائه بجرعات عادية، يتفاعل المستقلب الأخير مع مجموعة السلفهدريل الموجودة في الغلوتاثيون مشكلا مركبات غير سامة (الشكل 13-41). يطرح الأسيتامينوفين ومستقلباته في البول.

C. التأثيرات الضائرة:

لا يسبب هذا الدواء أية تأثيرات جانبية هامة عند استخدامه بالجرعات العلاجية العادية. إلا أن الاندفاعات الجلدية والارتكاسات التحسسية قد تحدث الطفيفة بشكل قليل جدا. قد يحدث تغير عابر في تعداد الكريات البيض. وقد يحدث التنخر الأنبوبي الكلوي والسبات الناتج عن نقص سكر الدم كاختلاطات نادرة للمعالجة بجرعات كبيرة ولفترة طويلة. كما يستنفد الغلوتاثيون المتوافر في الكبد عند إعطاء الأسيتامينوفين بجرعات كبيرة، و نتيجة ذلك يتفاعل N-Acetylbenzoiminoquinone مع مجموعات السولفهايدريل في البروتينات الكبدية مشكلاً روابط تشاركية (الشكل 12-41) وقد يؤدي إلى إحداث تنخر كبدي مهدد للحياة. كما قد يحدث التنخر الأنبوبي الكلوي. [ملاحظة: قد يتم إنقاذ حياة المريض إذا أعطي N-acetylcysteine خلال عشر ساعات من أخذ الجرعة الزائدة وذلك لأنه يحوي مجموعات سولفهدريل يرتبط بها المستقلب السام.] يجب تجنب استعمال الأسيتامينوفين عند مرضى القصور الكبدي الشديد. كما يوصى بإجراء اختبارات خمائر الكبد من أجل المراقبة الدورية عند المرضى الذين يتناولون جرعات عالية من الدواء.



الشكل 12.41
عملية استقلاب الأسيتامينوفين.

V. مضادات الداء الرثياني المعدلة للمرض

إن الأدوية المضادة للرثياني المعدلة للمرض (DMARDs) Disease-Modifying Antirheumatic Drugs تبطئ من سير المرض وقد تحدث هجوعاً، مانعة بذلك من حدوث المزيد من الأذية والتخريب للمفصل والنسج المصابة. عندما يشخص مريض بالداء الرثياني فإن الكلية الأمريكية للأمراض الرثوية توصي ببدء المعالجة بـ DMARDs خلال 3 أشهر من التشخيص (إلى جانب NSAIDs والستيروئيدات القشرية منخفضة الجرعة والعلاج الفيزيائي والمهني). تبدأ المعالجة بهذه الأدوية بسرعة من أجل المساعدة في إيقاف ترقي المرض في المراحل الباكرة.

A. اختيار الدواء

لا يوجد دواء DMARD فعال وآمن عند كل مريض، فقد يكون من الضروري تجربة

عـدة أدويـة مختلفـة، وكثـير من الخـبراء يبـدؤون المعالجـة المعدلة لسـير المرض بواحـد من الأدوية التقليدية كالميثوتريكسـات أو الهيدروكسـي كلوروكين وهي فعالة وجيـدة التحمل عمومـا وتأثيراتها الجانبيـة معروفة. ولكن عندما تكون الاسـتجابة لهـا غير كافية يتم اسـتخدام أدوية DMARDs الجديدة مثـل Leflunomide و Anakinra و مثبطـات الـ TNF (Adalimumab و Etanercept و Infliximab). كمـا تعتبر المشـاركة العلاجية آمنة وفعالة. وفي معظم الحالات تتم مشاركة الميثوتريكسات مع أحد أدوية DMARDs الأخـرى. وعنـد المرضـى الذيـن لا يسـتجيبون للمشـاركة العلاجيـة بالميثوتريكسـات + مثبطات TNF أو غيرها من المشاركات فعندها يتم تجربة المعالجة بـ Rituximab و Abatacept. معظم هذه الأدوية يمنع استعمالها عند الحوامل.

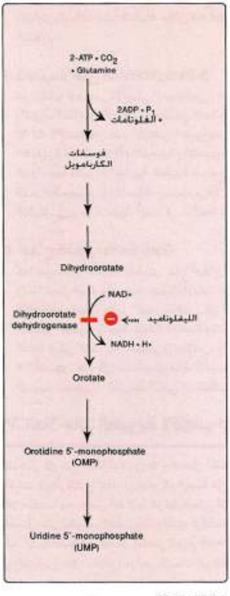
B. ميثوتريكسات Methotrexate

لقد أصبح هذا الدواء، الذي يستخدم لوحده أو كمعالجة مشاركة، الدعامة الأساسية في عـلاج مرضى التهـاب المفاصل الرثياني والتهاب المفاصـل الصداقي، حيث يبطئ الميثوتريكسات من ظهور تآكلات جديدة في المفاصل المصابة. وتحدث الاستجابة لهذا الدواء غالباً خلال 3 إلى 6 أسـابيع من بدء المعالجة. وربما تعود فعاليته الواضحة في علاج التهابات المفاصل المناعية الذاتية إلى كونه مثبطا للمناعة. يمكن إضافة أدوية DMARDs أخرى مع الميثوتريكسـات إذا كانت الاستجابة ضعيفة أو معدومة للجرعات القصوى من الميثوتريكسات. إن جرعات الميثوتريكسات المطلوبة لعلاج هذه الأمراض أخفض بكثير من تلك المسـتخدمة في المعالجة الكيميائية للسرطانات، إذ تعطى مرة في الأسـبوع، وهـذا ما يقلل مـن التأثيرات الجانبيـة. التقرحات المخاطيـة والغثيان همـا من أكثر التأثيرات الجانبية الملاحظة عند اسـتخدام الميثوتريكسـات في علاج التهابات المفاصل الرثيانية. قد يحدث نقص خلوية (وخاصة نقص في تعداد الكريات البيـض) وتشـمع كبدي وأعراض مقلـدة لذات الرئة عند اسـتخدام الدواء لفترات طويلة. [ملاحظة: إن إعطاء Leucovorin مرة واحدة يومياً بعد إعطاء الميثوتريكسات يقلـل من شـدة التأثيرات الجانبية.] وخلافـا للمتعارف عليه، فقـد حدثت تأثيرات جانبية غير متوقعة وبنسـبة قليلة وذلك بعد مراقبة الدواء لفترة تزيد عن العشرين سـنة، ومـع ذلك ينصـح بالمراقبـة الدورية لعلامات الأخمـاج وتعداد الـدم الكامل وإنزيمات الكبد.

C. ليفلوناميد Leflunomide

هـو دواء معدل للمناعة يسـبب يعطل الخلايـا اللمفاوية المناعيـة الذاتية من خلال تأثـيره علـى إنزيـم dihydroorotate dehydrogenase (DHODH). يـؤدي تنبيـه الخلايا التائية بواسطة الخلايا المقدمة للمستضد إلى دفع الخلايا اللمفاوية للبدء بالدخول لحلقة الانقسـام والتكاثر. تتطلب اللمفاويات المفعلة الآخذة بالتكاثر تركيبا مستمرا لـ DNA من أجل تكاثرها. البورين والبيريميدين هما اللبنات الأساسـية في DNA. أما DHODH فهـو ضروري مـن أجل تركيـب البيريميدينات. يصبـح الليفلوناميد مثبطا عكوسـا لأنظيم DHODH بعد خضوعه للتحول الكيميائي (الشـكل 13-41)، وقد أثبت فعاليتـه في علاج التهاب المفاصل الرثياني، إذ يبطئ ترقي الإصابة البنيوية ويخفف للألم والالتهاب المرافق. ويمكن استعمال الليفوناميد لوحده أو كبديل للميثوتريكسات، كما قد يشارك معه.

1. **الحرائك الدوائية:** يمتص الدواء جيداً بعد إعطائه فموياً، ويرتبط بشكل كبير مع الألبومـين (>90%)، وعمره النصفي 14–18 يوماً. [نحتاج لإعطاء جرعات تحميل، بسبب عمره النصفي الطويل.] يتحول الدواء بسرعة إلى مستقلباته الفعالة والتي تطـرح في البـول والـبراز، كما تخضع هذه المسـتقلبات لإعادة تدويـر مع الأملاح الصفراوية.
2. **التأثيرات الضائرة:** أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً هي الصداع والإسهال والغثيان.



الشكل 13.41
مكان تأثير الليفلوناميد.

كما قد يحدث نقص وزن وارتكاسات تحسسية كالمتلازمة الشبيهة بالإنفلونزا واندفاعات جلدية وحاصة ونقص البوتاسيوم. وهو مشوه للأجنة عند حيوانات التجربة، فيمنع إعطاؤه عند الحوامل والنساء في سن الإنجاب. يجب أن يستخدم بحذر عند مرضى سوء الوظيفة الكبدية لأنه يطرح بواسطة الكلية والصفراء. تتضمن المراقبة كلاً من علامات الأخماج وتعداد الدم الكامل وإنزيمات الكبد.

D. هيدروكسي كلوروكوين

يستعمل في معالجة الملاريا أيضاً، ويستعمل لعلاج التهاب المفاصل الرثياني الباكر والخفيف وله تأثيرات جانبية قليلة نسبياً. عندما يستخدم لوحده فإنه لا يبطئ الأذية المفصلية، ولذلك فغالبا ما يشارك مع الميثوتريكسات. قد تتضمن آلية عمله تثبيطاً للفوسفوليباز A2 والتراص الصفيحي وثباتية الأغشية إضافة إلى تأثيرات على الجهاز المناعي وفعالية مضادة للأكسدة. وقد يسبب الدواء سمية كلوية.

E. سلفاسالازين Sulfasalazine

يستخدم أيضا باكراً في الداء الرثياني الخفيف بالمشاركة مع هيدروكسي كلوروكوين وميثوتريكسات. تبدأ فعاليته خلال 3-1 أشهر. ويترافق استعماله مع نقص في الكريات البيض.

F. د-بنيسلامين D-Penicillamine

هو مشابه للحمض الأميني السيستيين (cysteine). وهو يبطئ ترقي التخرب العظمي والتهاب المفاصل الرثياني. يستعمل كمعالجة إضافية بوجود NSAID وستيروئيد قشري. إلا أنه لا يستعمل عند المرضى الذين يستعملون DMARD بسبب التأثيرات الجانبية الخطيرة (كالاعتلالات الدموية والقصور الكلوي). كما أن المعالجة طويلة الأمد بهذا الدواء لها تأثيرات جانبية خطيرة تتراوح من مشاكل جلدية إلى التهاب الكلية وفقر الدم اللامصنع. [ملاحظة: يستخدم هذا الدواء كخالب في معالجة التسمم بالمعادن الثقيلة، وهو دواء مفيد أيضا في معالجة بيلة السيستين.]

G. أملاح الذهب Gold Salts

كما هي حال الأدوية الأخرى، فإن أملاح الذهب لا تستطيع إصلاح الأذية الموجودة، وإنما تعمل فقط على منع حدوث أذيات جديدة. يوجد في الأسواق حاليا مستحضر auranofin يؤخذ عبر الفم. يعتقد بأن أملاح الذهب يتم قبطها من قبل البالعات الكبيرة فتقوم بتثبيط عملية البلعمة ونشاط الإنزيمات الحالة. وبهذه الآلية تحدث إعاقة ترقي التخرب المفصلي والعظمي، ويمكن مشاهدة التحسن السريري في غضون 3-6 أشهر. لقد قل استعمال هذه الأدوية من قبل أطباء المفاصل بسبب تأثيراتها السمية الخطيرة كتثبيط النقي إذ تتطلب مراقبة دقيقة ومكلفة.

VI. العلاجات الحيوية لالتهاب المفاصل الرثياني

يتدخل كل من الإنترلوكين 1b والعامل المنخر للورم ألفا في الآلية الإمراضية لالتهاب المفاصل الرثياني. بعد أن يتم إفرازهما من البالعات الموجودة في الغشاء الزليلي فإن كلا منهما يحرض الخلايا الزليلية على التكاثر وتركيب إنزيم الكولاجيناز، وبالتالي العمل على تخريب الغضروف وتنبيه ارتشاف العظم وتثبيط تركيب البروتيوغليكان. لقد أبدت مثبطات العلمل المنخر للورم (eranercept و abalimumab و infliximab) فعالية في إنقاص علامات وأعراض الداء الرثياني كما أنها تبطئ ترقي الأذية البنيوية وتحسن الوظيفة الفيزيائية. ويمكن مشاهدة التحسن السريري في غضون أسبوعين من المعالجة. إذا فشلت المعالجة عند المريض بأحد مثبطات العامل المنخر للورم فيمكن تجربة مثبط آخر. يفترض الكثير من الخبراء أن إعطاء مثبط لـ TNF مع ميثوتريكسات

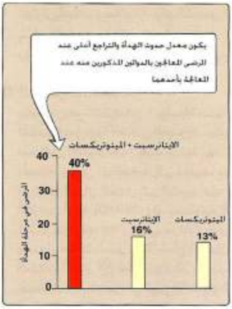
هو معالجة معيارية لمرضى التهاب المفاصل الرثياني والصداقي. وفي الواقع يمكن إعطاء مثبطات TNF مع أي من DMARD الأخرى ما عدا anakinra (وهو معاكس مستقبل IL-1). إن المرضى الذين يتناولون مثبطات TNF معرضون أكثر للأخماج (السل والإنتان) والأخماج الفطرية الانتهازية ونقص الكريات الشامل. يجب عدم إعطاء اللقاحات الحية عند استعمال مثبطات TNF. كما أن هذه الأدوية يجب أن تستعمل بحذر شديد عند مرضى قصور القلب لأنها قد تفاقم القصور لديهم.

A. إيتانرسيبت Etanercept

هو بروتين اندماجي مهندَس وراثياً، يرتبط مع TNF-α مانعاً ارتباطها بمستقبلاتها الخلوية. وقد تمت الموافقة على استعماله لعلاج التهاب المفاصل الرثياني المعتدل إلى الشديد، إما لوحده أو بالمشاركة مع الميثوتريكسات، وكذلك في علاج التهاب المفاصل الرثياني الشبابي عديد المفاصل والتهاب المفاصل الصداقي والتهاب الفقار المقسط والصداف. لقد وجد أن مشاركة هذا الدواء مع الميثوتريكسات ذات فعالية أكبر من حيث تراجع سير المرض وحصول الهدأة وتحسن وظيفة المفصل المصاب، مما لو استخدم أحد هذين الدواءين لوحده في العلاج (الشكل 14-41). تعود أعراض التهاب المفاصل خلال شهر من انقطاع المعالجة بالإيتانرسيبت.

1. **الحرائك الدوائية:** يعطى تحت الجلد مرتين في الأسبوع، ويحتاج لحوالي 72 ساعة لبلوغ تركيزه المصلي الأعظمي بعد الحقن. يبلغ عمره النصفي ما يقارب 115 ساعة.

2. **التأثيرات الضائرة:** الدواء جيد التحمل، ولم يسجل حدوث انسمامات أو تشكل أجسام ضدية له. ولكنه قد يحدث التهاباً موضعاً في مكان الحقن.



الشكل 14.41
معدل حدوث الهدأة بعد سنة واحدة من معالجة مرضى التهاب المفاصل الرثياني.

B. إنفليكسيماب Infliximab

هو جسم ضدي وحيد النسيلة خميري من نوع IgGk، يتألف من مناطق بشرية وفأرية. يرتبط هذا الضد بالعامل المنخر للورم ألفا البشري ويعدله بشكل انتقائي. يستخدم بالمشاركة مع الميثوتريكسات في علاج التهاب المفاصل الرثياني الذي لا يستجيب بشكل كاف للميثوتريكسات لوحده. إن هذا الدواء غير مستطب لوحده لأن ذلك يسمح للجسم بتكوين أضداد له مما ينقص من فعاليته. تتضمن الاستطبابات الأخرى الصداف اللويحي والتهاب المفاصل الصداقي والتهاب الكولون القرحي والتهاب المفاصل المقسط وداء كرون (مع أو بدون وجود نواسير). [ملاحظة: لقد وجد زيادة في مستويات TNF-α في عينات البراز المأخوذة من المرضى المصابين بداء كرون.]

1. **الحرائك الدوائية:** يسرب هذا الدواء وريدياً خلال ساعتين على الأقل، ويتوزع في القطاع الوعائي، عمره النصفي حوالي 9.5 يوماً. لم يتم حتى الآن وصف آلية استقلابه وإطراحه.

2. **التأثيرات الضائرة:** لقد حدثت ارتكاسات نتيجة الحقن كالحرارة والعرواءات والحكة والشرى، كما سجلت حالات حدثت فيها أخماج أدت إلى ذات الرئة والتهاب النسيج الخلوي وغيرها. وقد عانى بعض المرضى من حدوث نقص الكريات البيضاء ونقص المعتدلات ونقص الصفيحات الدموية ونقص الكريات الشامل. لا يزال من غير المثبت دور الإنفليكسيماب في إحداث اللمفوما (التي تحدث عند إعطاء الأدوية المثبطة أو المعدلة للمناعة). (ملاحظة: يؤهب العلاج بالإنفليكسيماب لحدوث أخماج وقد تكون مهددة للحياة.)

C. أدالايموماب Adalimumab

هو جسم ضدي وحيد النسيلة مؤشب يرتبط مع مواضع موجودة في مستقبل TNF-α البشري، مما يسمح له بالتداخل مع فعالية TNF-α داخلي المنشأ. يستطب لمعالجة التهاب المفاصل الرثياني (المعتدل إلى الشديد)، إما لوحده أو بالمشاركة مع

الميثوتريكسات، ومعالجة التهاب المفاصل الصدافي والتهاب الفقار المقسط وداء كرون، يعطى فقط على شكل حقن تحت الجلد كل أسبوع أو أسبوعين. وقد يسبب صداعا وغثيانا واندفاعا جلديا وارتكاسات في موضع الحقن وزيادة خطر حدوث الأخماج.

D. أناكينرا Anakinra

يتم تحريض الإنترلوكين-1 بواسطة منبهات التهابية ويتواسط العديد من الاستجابات المناعية بما فيها انحلال الغضروف وتنبيه ارتشاف العظم. الأناكينرا هو معاكس مستقبل الإنترلوكين-1 حيث يرتبط بهذا المستقبل ويمنع الإنترلوكين-1 من القيام بأفعاله. وتؤدي المعالجة به إلى تخفيف معتدل في أعراض وعلامات التهاب المفاصل الرثياني الفعال المعتدل إلى الشديد عند البالغين والذين فشلت معالجتهم بواحد أو أكثر من أدوية DMARDs، وقد يستخدم الدواء لوحده أو مشاركة مع الأدوية السابقة (غير مثبطات TNF). يجب مراقبة حدوث علامات الخمج لدى المريض (لم يذكر يسجل حدوث السل أو الأخماج الانتهازية مع هذا الدواء) كما تجب مراقبة تعداد العدلات المطلق لأن هذا الدواء قد يسبب انخفاضا في تعداد العدلات. يعطى الدواء حقنا تحت الجلد مرة في اليوم إذا كانت الوظيفة الكلوية طبيعية، وكل يومين إذا كان هناك قصور كلوي معتدل أو شديد.

E. أباتاسيبت Abatacept

تحتاج اللمفاويات التائية إلى اثنين من التفاعلات لتصبح مفعلة: 1) الخلية المقدمة للمستضد (البالعات الكبيرة أو الخلايا البائية) يجب أن تتفاعل مع المستقبل على الخلية التائية، و 2) البروتين CD80/CD86 على الخلية المقدمة للمستضد يجب أن تتفاعل مع البروتين CD28 على الخلية التائية. النتيجة هي تفعيل اللمفاويات التائية المسؤولة عن تحرير السايتوكينات الالتهابية والمحافظة على الالتهاب في التهاب المفاصل الرثياني. إلا أن اللمفاويات التائية تحتوي بروتينا آخر، CTLA4، والذي يمكنه أن يرتبط بالبروتين CD80/CD86 الموجود على الخلية المقدمة للمستضد؛ وفي الواقع فإن CTLA4 يمتلك ألفة للارتباط بـ CD80/CD86 أعلى مما يمتلكه CD28. يؤدي ارتباط CTLA4 بـ CD80/CD86 إلى تعطيل اللمفاويات التائية. أما الأباتاسيبت فهو بروتين اندماجي مؤشب مصنع من الجزء البشري من CTLA4 ويتنافس مع CD28 على الارتباط بالبروتين CD80/CD86 فيمنع تفعيل الخلية التائية. ويستطب الأباتاسيبت عند البالغين المصابين بالتهاب المفاصل الرثياني معتدل إلى خفيف الذين لم يستجيبوا بشكل كاف على أدوية DMARDs كالميثوتريكسات أو مثبطات TNF، وذلك لإنقاص الأعراض والعلامات وإحداث استجابة سريرية كبيرة كما أنه يبطئ ترقي الأذية البنيوية ويحسن الوظيفة الفيزيائية. يمكن إعطاء الدواء لوحده أو مع DMARDs غير مثبطات TNF أو الأناكينرا.

1. **الحرائك الدوائية:** الجرعة الموصى بها تعتمد على الوزن وتعطى تسريباً وريدياً خلال 30 دقيقة وذلك في الأسبوعين الثاني والرابع بعد التسريب الأول، ثم كل أربعة أسابيع فيما بعد مع مراقبة ارتكاسات التسريب. العمر النصفي النهائي عند مرضى التهاب المفاصل الرثياني الذين أعطوا جرعات 10 ملغ/كغ متعددة من الدواء هو 13 يوما (يتراوح بين 8-25 يوما).

2. **التأثيرت الضائرة:** التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً هي الصداع وأخماج الطرق التنفسية العلوية والتهاب البلعوم الأنفي والغثيان. لا ينصح باستعماله مع مثبطات TNF والأناكينرا بسبب زيادة خطر حدوث أخماج خطيرة.

F. ريتوكسيماب Rituximab

تشتق اللمفاويات البائية من نقي العظم وهي ضرورية من أجل الاستجابة المناعية الفعالة. إلا أنه يمكن للخلايا البائية أن تبقي الاستجابة الالتهابية في الغشاء الزليل

مستمرة في التهاب المفاصل الرثياني وذلك من خلال 1) تفعيل اللمفاويات التائية، 2) إنتاج الأضداد الذاتية مثل anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide antibody)، و 3)إنتاج السايتوكينات الالتهابية مثل TNF-α و IL-1. الريتوكسيماب هو ضد وحيد نسيلة فأري/بشري خيمري مُهندَس وراثياً، وموجه نحو المستضد CD20 الموجود على سطح اللمفاويات البائية الطبيعية والخبيثة، مؤدياً إلى نفاذ الخلايا البائية. يستطب هذا الدواء بالمشاركة مع الميثوتريكسات لإنقاص الأعراض والعلامات عند المرضى البالغين المصابين بالتهاب مفاصل رثياني معتدل إلى شديد والذين لم يستجيبوا على بشكل كاف على واحد أو أكثر من مثبطات TNF. لقد أبدى الريتوكسيماب فعالية في إنقاص التآكلات المفصلية وتضيق المسافة المفصلية عندهم.

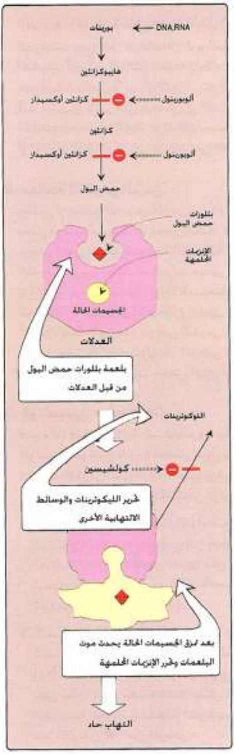
1. **الحرائك الدوائية:** يعطى الريتوكسيماب بجرعة 1000 ملغ تسريباً وريدياً لمرتين بفاصل أسبوعين بينهما. ولتخفيض شدة ارتكاسات التسريب يعطى الميثيل بريدنيزولون بجرعة وريدية 1000 ملغ أو ما يكافئها قبل التسريب بـ 30 دقيقة. العمر النصفي الانتهائي الوسطي للإطراح بعد الجرعة الثانية هو 19 يوماً.
2. **التأثيرات الضائرة:** تفاعلات التسريب (الشرى أو هبوط الضغط أو الوذمة الوعائية) هي الشكاوي الأكثر شيوعاً وتحدث بشكل نموذجي خلال التسريب الأول، حيث يمكن إيقاف التسريب ومعالجة المريض بمقبضات الأوعية ومضادات الهيستامين والسوائل. إذا استمر التسريب فيجب تخفيض معدله إلى النصف بعد أن تزول الأعراض بشكل كامل.

VII. الأدوية المستخدمة في علاج النقرس

النقرس هو اضطراب استقلابي يتميز بارتفاع مستويات حمض البول في الدم، ويؤدي ذلك إلى ترسب بللورات بولات الصوديوم في النسج وخاصة في الكليتين والمفاصل. لا يؤدي ارتفاع حمض بول الدم إلى حدوث النقرس دائماً، ولكن النقرس يُسبق دائماً بارتفاع حمض بول الدم. إن بولات الصوديوم هي المنتج النهائي لاستقلاب البورين عند الإنسان، ويؤدي ترسب بلوراتها في النسيج إلى بدء عملية التهابية تتضمن ارتشاح المحببات التي تبلعم بللورات البولات المترسبة (الشكل 15-41). تولد هذه العملية مستقلبات أوكسجينية تخرب الأنسجة، ومسببة تحرر الإنزيمات الحالة والتي تثير الاستجابة الالتهابية. وبالإضافة لما سبق، لوحظ ازدياد في إنتاج اللاكتات في النسج الزليلية، الأمر الذي يؤدي إلى انخفاض pH بشكل موضعي والذي يعزز من ترسب بللورات البولات. إن سبب ارتفاع حمض البول في الدم هو زيادة في إنتاجه بشكل يفوق قدرة المريض على إطراحه. تقوم معظم الإستراتيجيات العلاجية للنقرس على تخفيض مستوى حمض البول تحت نقطة الإشباع (<60 ملغ/دل) وبالتالي منع ترسب بللورات البولات في النسج، ويتم ذلك عبر 1) تثبيط تركيب حمض البول بواسطة ألوبيورينول، أو 2) زيادة إطراح حمض البول بواسطة البروبينيسيد أو السلفينبيرازون، أو 3) تثبيط دخول الكريات البيضاء إلى المفاصل المصابة بواسطة الكولشيسين، أو 4) إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

A. معالجة النقرس الحاد

تنتج الهجمات النقرسية الحادة عن عدد من الأسباب، منها فرط تناول الكحول والحمية الغذائية الغنية بالبيورينات أو الأمراض الكلوية. تعالج الهجمات الحادة بالإندوميثاسين الذي يخفف من حركة المحببات إلى المنطقة المصابة؛ كما أن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى فعالة أيضاً في تسكين الألم وإنقاص الفعالية الالتهابية. [ملاحظة: لا يستطب إعطاء الأسبرين لأنه يتنافس مع حمض البول على آلية إفراز الحموض العضوية في الأنابيب الدانية للكلية.] يجب مضاعفة


بورينات
DNA,RNA
هايبوكزانثين
ألوبورينول
كزانثين أوكسيداز
كزانثين
ألوبورينول
كزانثين أوكسيداز
حمض البول
بللورات حمض البول
الإنزيمات الحلمهة
الجسيمات الحالة
العدلات
بلعمة بللورات حمض البول من قبل العدلات
اللوكوترينات
كولشيسين
تحرير الليكوترينات والوسائط الالتهابية الأخرى
بعد تمزق الجسيمات الحالة يحدث موت البلعمات وتحرر الإنزيمات الحلمهة
التهاب حاد

الشكل 15.41
دور حمض البول في الآلية الالتهابية في النقرس.

الجرعة الابتدائية خلال 48-24 الأولى (مع المحافظة على الفاصل المنصوح به بين الجرعات من أجل كل NSAID) ثم تخفيضها خلال الأيام القليلة القادمة. ومن المناسب أيضا في الحالات الحادة إعطاء القشرانيات السكرية داخل المفصل (فقط عند إصابة مفصل واحد أو اثنين). يتم ترشيح المرضى للمعالجة الوقائية إذا كانوا قد أصيبوا بأكثر من هجمتين في السنة، أو إذا كانت الهجمة الأولى شديدة أو اختلطت بحصيات كلوية، أو إذ كان مستوى البولات في المصل أعلى من 10 ملغ/دل، أو إذا زاد الإطراح البولي للبولات عن 1000 ملغ خلال 24 ساعة.

B. معالجة النقرس المزمن

يمكن أن ينتج النقرس المزمن عن 1) خلل مورثي، مثل ذلك المسؤول عن زيادة معدل تركيب البورين؛ 2) قصور الكلية؛ 3) متلازمة Lesch- Nyhan؛ 4) فرط تركيب حمض البول المرافق للمعالجة الكيميائية للسرطانات. تتضمن إستراتيجيات معالجة النقرس المزمن استخدام مدرات حمض البول التي تزيد من طرحه وبالتالي تنقص تراكيزه البلازمية، بالإضافة لاستعمال الألوبيورينول الذي يعد المثبط الانتقائي للخطوات الأخيرة من الاصطناع الحيوي لحمض البول. إن مدرات حمض البول هي أدوية الخط الأول عند مرضى النقرس الذين لديهم إطراح ناقص لحمض البول، بينما يفضل الألوبيورينول عند المرضى الذين لديهم زيادة في تركيب حمض البول، مع وجود سوابق لحصيات حمض البول أو قصور كلوي.

C. كولشيسين Colchicine

هو مادة قلوانية نباتية، تستخدم في معالجة الهجمات النقرسية الحادة والنقرس المزمن، وهو ليس طارحاً لحمض البول وليس من المسكنات، ولكنه يسكن الألم في هجمات النقرس الحادة. إنه لا يمنع ترقي النقرس إلى التهاب مفاصل نقرسي حاد، ولكن له فعالية وقائية مثبطة تنقص تواتر الهجمات الحادة وتخفف من الألم.

1. **آلية الفعل**: يرتبط هذا الدواء مع التيوبيولين (بروتين نُبيبي دقيق) مؤدياً إلى نزع بلمرته، مما يؤدي إلى تعطيل وظائف خلوية كتلك المسؤولة عن حركة الخلايا المحببة فتنقص قدرتها على الهجرة نحو المناطق المصابة. كما يوقف الدواء الانقسام الخلوي بارتباطه مع مغازل الانقسام، ويثبط تركيب وتحرير اللوكوترينات (الشكل 15-41).

2. **الاستخدامات العلاجية**: إن فعالية الكولشيسين المضادة للالتهاب نوعية تجاه النقرس، فهو غالباً يسكن الألم الحاصل في النقرس الحاد خلال 12 ساعة. (ملاحظة: يجب إعطاء الكولشيسين في غضون 48-12 ساعة من بدء الهجمة حتى يكون فعالاً.) لقد حلت NSAIDs بشكل كبير محل الكولشيسين في معالجة الهجمات النقرسية الحادة. يستخدم الكولشيسين حاليا في الوقاية من الهجمات المتكررة عند أكثر من 80 % من المرضى.

3. **الحرائك الدوائية**: يعطى هذا الدواء فموياً، حيث يمتص بشكل سريع في السبيل الهضمي، كما أنه متوافر أيضاً على شكل مستحضرات مشتركة مع الألوبيورينول (انظر أدناه). يخضع هذا الدواء لإعادة الامتصاص مع الأملاح الصفراوية ويطرح دون أي تغير في البراز أو البول. يجب تجنب استعماله عند المرضى الذين ينخفض معدل تصفية الكرياتينين لديهم إلى ما دون 50 مل/د.

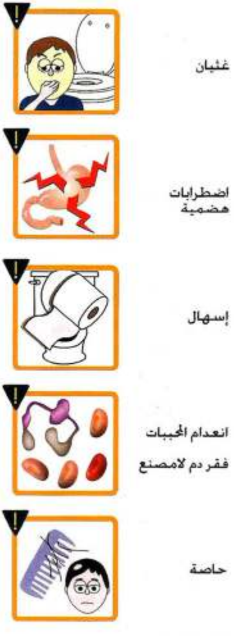
4. **التأثيرات الضائرة**: قد يسبب إعطاء هذا الدواء الغثيان والقيء والإسهال والألم البطني (الشكل 16-41). قد يؤدي إعطاؤه لفترات طويلة إلى اعتلال عضلي وندرة المحببات وفقر الدم اللامصنع والحاصة. يجب عدم إعطاؤه خلال الحمل، كما

يجب أن يستخدم بحذر عند مرضى الأمراض الكبدية والكلوية والقلبية الوعائية. تم تسجيل جرعة مميتة منخفضة مقدارها 10-7 ملغ.

D. ألوبيورينول Allopurinol

هو مشابه بيوريني، يخفض إنتاج حمض البول عبر تثبيطه التنافسي للمرحلتين الأخيرتين من اصطناعه الحيوي واللتان يتم تحفيزهما بإنزيم الكزانثين أوكسيداز Xanthine Oxidase (الشكل 15-41). [ملاحظة: حمض البول أقل انحلالاً في الماء من الطلائع المشكلة له، ولذلك فعندما يتم تثبيط إنزيم الكزانثين أوكسيداز تكون المشتقات البيورينية الجائلة (كزانثين وهايبوكزانثين) أكثر انحلالية وبالتالي أقل احتمالاً لأن تترسب في الأنسجة.]

1. **الاستخدامات العلاجية:** الألوبيورينول فعال في معالجة فرط حمض البول البدئي الحاصل في النقرس، وكذلك فرط حمض البول الثانوي الناجم عن حالات أخرى كبعض الخباثات (التي يتم فيها إنتاج كميات كبيرة من البيورينات، وخاصة بعد المعالجة الكيماوية للسرطان) أو الأمراض الكلوية. إنه الدواء المختار عند وجود سوابق حصيات كلوية أو عندما يكون معدل تصفية الكرياتينين أقل من 50 مل/يوم.
2. **الحرائك الدوائية:** يمتص الألوبيورينول بشكل كامل بعد إعطائه فموياً. مستقلبه الرئيسي هو ألوكزانثين Alloxanthine (Oxypurinol) والذي يثبط أيضاً إنزيم الكزانثين أوكسيداز، وعمره النصفي 18-15 ساعة (أما العمر النصفي للألوبيورينول فهو ساعتان). وبالتالي فللحصول على تثبيط لإنزيم الكزانثين أوكسيداز تعطى جرعة وحيدة من الدواء في اليوم. يطرح الدواء ومستقلباته في البول والبراز.
3. **التأثيرات الضائرة:** يتم تحمل هذا الدواء بشكل جيد من قبل معظم المرضى. ومن أكثر تأثيراته الجانبية شيوعاً ارتكاسات فرط الحساسية كالاندفاعات الجلدية والتي تحدث عند 3% من المرضى تقريباً، وقد تحدث بعد أشهر أو سنوات من المعالجة طويلة الأمد وعندها يجب إيقاف الدواء. قد يزداد تواتر الهجمات الحادة خلال الأسابيع الأولى من المعالجة، ولذلك يحب إضافة الكولشيسين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى العلاج. من المحتمل حدوث اضطرابات هضمية كالغثيان والإسهال. يؤثر الألوبيورينول (سلباً) على استقلاب 6-ميركبتوبيورين (مضاد للسرطان) وآزاثيوبرين (مثبط للمناعة)، مما يتطلب إنقاص جرعة هذين الدواءين.



الشكل 16.41
بعض التأثيرات الضائرة للكولشيسين.

E. مدرات حمض البول: بروبينيسيد وسولفينبيرازون Probenecid and Sulfinpyrazone

هما حمضان عضويان ضعيفان، يزيدان تصفية حمض البول عبر تثبيط المُبادل بين البولات والشوارد السلبية والمسؤول عن عود امتصاصه في الأنابيب الكلوية القريبة. البروبينيسيد (هو مثبط عام للإفراز الأنبوبي للحموض العضوية) والسولفينبيرازون (المشتق من الفينيل بوتازون) هما أكثر مدرات حمض البول استخداماً، وعند استخدامهما بالجرعات العلاجية فإنهما يحصران عود امتصاص حمض البول بواسطة النبيب القريب. [وفي الجرعات المنخفضة، يحصران الإفراز الأنبوبي القريب لحمض البول.] للدواءين تأثيرات جانبية قليلة، ولكن الألم المعدي قد يجبر المريض على إيقاف السولفينبيرازون. البروبينيسيد يحصر الإفراز الأنبوبي للبنيسلين وقد يستخدم أحياناً لزيادة مستويات هذا المضاد الحيوي، كما يثبط إطراح النابروكسين والكيتوبروفن والإندوميثاسين. إن كلا الدواءين ملائم عند المرضى الذين تنخفض لديهم تصفية الكرياتينين إلى أقل من 60 مل/د، ويكون طرح حمض البول لديهم ناقصاً (<60 ملغ/اليوم)، وليس لديهم سوابق حصيات كلوية.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.41. أي من الحالات التالية يمنع فيها إعطاء الأسبرين؟

A. الألم العضلي.
B. الحرارة.
C. القرحة الهضمية.
D. التهاب المفاصل الرثياني.
E. خناق الصدر غير المستقر.

الجواب الصحيح: C. الأسبرين هو الأكثر إحداثاً للقرحة الهضمية من بين NSAIDs وهو فعال في تسكين الألم العضلي وتخفيض الحرارة (معالجة الحمى). وبسبب خواصه المضادة للالتهاب فإنه يستخدم لعلاج الألم الحاصل في التهاب المفاصل الرثياني. الجرعات المنخفضة من الأسبرين تقلل من حدوث النوب الإقفارية العابرة.

2.41. أي من الجمل التالية حول مثبطات COX-2 هو الصحيح؟

A. تبدي هذه المثبطات فعالية مسكنة للألم أكبر من تلك التي تتميز بها NSAIDs التقليدية.
B. تنقص هذه المثبطات وظيفة الصفيحات.
C. لا تؤثر على الكلية.
D. لها فعالية مضادة للالتهاب مشابهة لتلك التي تتمتع بها NSAIDs التقليدية.
E. تحمي القلب.

الجواب الصحيح: D. لهذه الأدوية فعالية مسكنة للألم ومضادة للالتهاب مشابهة لتلك التي تتمتع بها NSAIDs التقليدية. وهي لا تؤثر على الصفيحات. وكحال الـ NSAIDs فقد تسبب قصوراً كلوياً حاداً نتيجة التقبض الوعائي الكلوي. هذه الأدوية تزيد معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية

3.41. فتاة عمرها 8 سنوات تشتكي من حرارة وآلام عضلية ناتجة عن إصابة فيروسية. أي من هذه الأدوية التالية أكثر ملاءمة لمعالجة مثل أعراضها:

A. Acetaminophen
B. Aspirin.
C. Celecoxib.
D. Codeine.
E. Indomethacin.

الجواب الصحيح: A. يجب أن نتجنب إعطاء الأسبرين عند الأطفال بسبب إمكانية حدوث متلازمة راي. الإندوميثاسين خافض للحرارة ولكنه أيضاً سام جداً في مثل هذه الظروف. يعطى السيليكوكسيب لتخفيف الألم ولا يتمتع الكوديين بأية تأثيرات خافضة للحرارة.

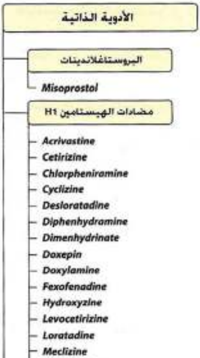
4.41. يشتكي رجل مسن عمره 70 سنة لديه سوابق قرحة هضمية، من تورم وألم في مفاصل اليدين. يريد طبيبه المعالج أن يبدأ بمعالجته بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. أي من الأدوية التالية يمكن استخدامه مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية كي ينقص من خطر تفعيل الداء القرحي لديه؟

A. Allopurinol.
B. Colchicine.
C. Misoprostol.
D. Probenecid.
E. Sulindac.

الجواب الصحيح: C. الميزوبروستول هو مشابه للبروستاغلاندين وينقص من إفراز الحمض المعدي والببسين ويعزز تركيب المخاط في المعدة. ويعطى بهدف تقليل خطر تفعيل القرحة السابقة عند المرضى المعالجين بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. الخيارات الأخرى غير مناسبة لتخفيف التخريش المعدي الحاصل عند إعطاء NSAIDs

42

الأدوية التلقائية ومعاكساتها
Autacoids and Autacoid Antagonists


الأدوية الذاتية
البروستاغلاندينات
Misoprostol
مضادات الهيستامين H1
Acrivastine
Cetirizine
Chlorpheniramine
Cyclizine
Desloratadine
Diphenhydramine
Dimenhydrinate
Doxepin
Doxylamine
Fexofenadine
Hydroxyzine
Levocetirizine
Loratadine
Meclizine
Promethazine
أدوية الشقيقة
Almotriptan
Dihydroergotamine
Eletriptan
Frovatriptan
Naratriptan
Rizatriptan
Sumatriptan
Zolmitriptan

الشكل 1.42
ملخص عن الأدوية الذاتية.

I. نظرة عامة

تنتمي البروستاغلاندينات والهيستامين والسيروتونين إلى مجموعة من المركبات تدعى بالأدوية التلقائية Autacoids. تختلف هذه المواد المتغايرة فيما بينها بشكل واسع من حيث تركيبها وتأثيراتها الدوائية، وتشترك جميعها بكونها تُركب في الأنسجة التي تمارس عليها تأثيراتها، ولهذا فهي تعمل كهرمونات موضعية. [ملاحظة: أصل كلمة Autacoids هو يوناني وهي مكونة من مقطعين Autos ويعني ذاتي، و Akos ويعني دواء.] كما تختلف هذه المواد عن الهرمونات الجائلة في الدم بأنه يمكن تركيبها من قبل عدة أنسجة وليس من قبل نسيج معين بحد ذاته. إن الأدوية المذكورة في هذا الفصل (الشكل 42-1) هي إما أدوية تلقائية أو معاكسات لأدوية تلقائية (وهي مركبات تثبط تركيب أدوية تلقائية معينة أو تنافسها على مستقبلاتها).

II. البروستاغلاندينات Prostaglandins

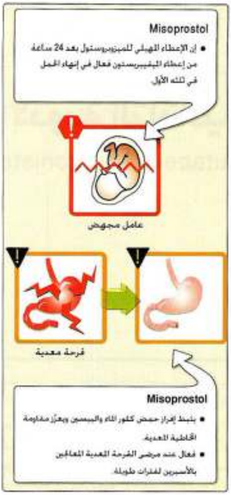
هي مشتقات للحموض الدسمة غير المشبعة، تمارس تأثيرها على النسج التي تقوم صُنعت فيها، وتخضع بسرعة لاستقلاب يحولها إلى منتجات عاطلة في مقر فعلها.

A. الاستعمالات العلاجية للبروستاغلاندينات

يحرض الإعطاء الجهازي للبروستاغلاندينات مجموعة من التأثيرات المحيرة - مما يحد من الفائدة العلاجية التي تتمتع بها هذه الأدوية.

1. **الإجهاض:** تستخدم العديد من البروستاغلاندينات كعوامل مجهضة abortifacients، ومن أكثر الخيارات المتوافرة فعالية هو الإعطاء الفموي لـ Mifepristone (ستيرويد تركيبي)، ثم يعطى بعده بحوالي 24 ساعة على الأقل مشابه البروستاغلاندين E1 التركيبي وهو الميزوبروستول Misoprostol وذلك عن طريق المهبل (الشكل 42-2). تستطيع النساء أن يأخذن هذا النظام العلاجي لوحدهن لإحداث إجهاض تام بمعدل يفوق 95%. إن معدل الوفيات الإجمالي أقل من وفاة لكل 100,000 حالة إجهاض. ولكن ومن الاختلاطات الأكثر شيوعاً الأخماج والنزف واحتباس الأنسجة.

2. **القرحـات الهضمية**: يسـتخدم الميزوبروسـتول أحياناً لتثبيـط الإفراز الحمضي المعـدي وتعزيز مقاومة الغشـاء المخاطي للأذية عنـد المرضى المعالجين بـ NSAIDs لفـترات طويلة. يسـبب الميزوبروسـتول اضطرابات معوية ممـا يجعله أقل تحملاً لدى المرضـى إذا ما قورن مع مثبطات مضخة البروتون كالأوميبرازول ومضادات الهيستامين H_2 والتي تقلل أيضاً من خطر حدوث القرحة الهضمية.


Misoprostol
• إن الإعطاء المهبلي للميزوبروستول بعد 24 ساعة من إعطاء الميفيبريستون فعال في إنهاء الحمل في ثلثه الأول
عامل مجهض
قرحة معدية
Misoprostol
• يثبط إفراز حمض كلور الماء والبيبسين ويعزّز مقاومة المخاطية المعدية
• فعال عند مرضى القرحة المعدية المعالجين بالأسبرين لفترات طويلة

الشكل 2.42
التطبيقات العلاجية للميزوبروستول.

III. الهيستامين

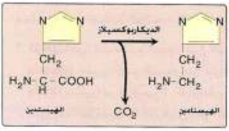
هـو مرسـال كيميائي يتوسـط العديد مـن الاسـتجابات الخلوية، بما فيهـا التفاعلات الالتهابيـة والتحسسـية وإفـراز الحمـض المعدي والنقـل العصبي في أماكـن معينة من الدماغ. لا يوجد للهيسـتامين أية اسـتعمالات سـريرية، ولكن الأدوية التي تعاكس عمله تمتلك تطبيقات علاجية مهمة.

A. التوضع والتصنيع والإطلاق

1. **التوضع**: يتواجد الهيسـتامين في كل النسـج، ولكنه يوجد بكميات كبيرة في الرئة والجلد والسبيل الهضمي (المكان الذي يلتقي به الوسط الداخلي للجسم مع الوسط في الخارجي)، كما يتواجد بتراكيز عالية في الخلايا البدينة والأسسة. الهيستامين جزء من السموم ويتواجد أيضاً في مفرزات لسعات الحشرات.

2. **التصنيـع**: الهيسـتامين هـو أمـين يتشـكل نتيجة نزع كربوكسـيل مـن الحمض الأميني الهيستدين بواسطة إنزيم Histidine Decarboxylase—يوجد هذا الإنزيم في عصبونـات الجملـة العصبيـة المركزية والخلايـا الجدارية المخاطيـة في المعدة والخلايا البدينة والأسسات (الشكل 3-42). في الخلايا البدينة، يخزن الهيستامين في حبيبات على شـكل معقد عاطل مكون من الهيسـتامين وشـاردة سـلبية عديدة السـلفات والهيبارين مع البروتين الشـاردي. يتم تعطيل الهيسـتامين بشكل سريع عبر إنزيمات الأمين أوكسيداز إذا لم يتم تخزينه.

3. **الإطـلاق**: يمثل إطلاق الهيسـتامين الاسـتجابة البدئية لبعـض المنبهات، ولكنه غالباً ما يكون واحداً من عدة وسـائط كيميائية يتم إطلاقها. ومن المنبهات التي تطلق الهيسـتامين من النسـج: تخريب الخلايا نتيجة التعـرض للبرد والذيفانات الجرثومية وسموم لسـعة النحل والرضوض، كما يحرض التحسس والتأق إطلاقه أيضاً.


الديكاربوكسيلاز
CH2
H2N- C - COOH
H
الهيستدين
CO2
CH2
H2N- CH2
الهيستامين

الشكل 3.42
التركيب الحيوي للهيستامين.

B. آلية التأثير

يمـارس الهيسـتامين المطلق تأثيراته عـبر الارتباط بواحد أو أكثر من مسـتقبلاته الأربعة: H1 و H2 و H3 و H4. إن H1 و H2 منتشران بشكل واسع في الجسم وهما وجهة لأدوية مهمة سـريرياً، أما H3 و H4 فموجودة فقط في أنواع قليلة من الخلايا ودورها في التأثيرات الدوائية لا يزال غير معروف. يوجد لكل أنواع مسـتقبلات الهيسـتامين سبع قطع حلزونية عبر الغشاء تترجم الإشارات القادمة من خارج الخلية عبر جملة المرسـال الثانوي المعتمد على البروتين G. تتواسـط مسـتقبلات الهيستامين H1 و H2 بعضـاً من التأثيرات الدوائية المتنوعة للهيسـتامين، بينمـا تعتمد التأثيرات الدوائية الأخرى على نوع واحد من المسـتقبلات، فعلى سـبيل المثال، لمسـتقبلات الهيستامين H1 دور هـام في تقلـص العضـلات الملسـاء وزيادة النفوذية الشـعرية (الشـكل 42-4). يعـزز الهيسـتامين التوسـع الوعائـي عـبر حث الخلايـا البطانية علـى تحرير

أوكسيد النتريك الذي يمثل إشارة كيميائية تنتشر وتتوزع على العضلات الملساء حيث تحرض فيها إنتاج الغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي المسؤول عن التوسع الوعائي. تتواسط مستقبلات الهيستامين H2 عملية إفراز الحمض المعدي. تمارس مستقبلات الهيستامين H1 و H2 تأثيراتها عبر سبيلين مختلفين للمرسال الثانوي. وتمارس مضادات الهيستامين H1 تأثيراتها عبر آليتين على الأقل. فالتأثير المضاد للحساسية كتثبيط تحرر الوسائط الالتهابية من الخلايا البدينة والأسسة يتم عبر تحريض الفعالية داخل الخلوية لسبيل بولي فوسفاتيديل أينوسيتول. أما التأثيرات الأخرى لمضادات الهيستامين H1 فتتم عبر إنقاص عوامل الانتساخ النووية (تنظيم أدنى) والتي تنظم إنتاج السيتوكينات وبروتينات الالتصاق. وبشكل معاكس، يعزز تنبيه مستقبلات الهيستامين H2 إنتاج الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) بواسطة الأدينيليل سايكلاز.

C. دور الهيستامين في الأرجية والتأق

تتشابه الأعراض الناتجة عن حقن الهيستامين داخل الوريد مع تلك المرافق للصدمة التأقية والتفاعلات الأرجية، وتتضمن تقلص العضلات الملساء وزيادة المفرزات وتوسع الأوعية الشعرية وزيادة نفوذيتها وتنبيه النهايات العصبية الحسية.

1. **دور الوسائط:** تنتج الأعراض المرافقة للأرج والصدمة التأقية عن إطلاق وسائط معينة من أماكن تخزينها. ومن هذه الوسائط: الهيستامين والسيروتونين واللوكوترينات وعامل جذب الحمضات الكيميائي التأقي Eosinophil Chemotactic Factor of Anaphylaxis. في بعض الحالات قد يؤدي تحرر هذه الوسائط إلى تفاعلات تأقية موضعة في الجلد أو الطريق التنفسية، وفي ظروف أخرى قد يسبب تحررها استجابة تأقية عظمى. ويعتقد أن الفرق بين الحالتين السابقتين ينتج عن اختلاف المواقع التي تحررت فيها هذه الوسائط وعن السرعة التي تم بها الإطلاق. فعلى سبيل المثال، تكون التفاعلات التأقية موضعة إذا كان تحرر الهيستامين بطيئًا بحيث يسمح بتعطيله قبل دخوله مجرى الدم، بينما يحدث ارتكاس تأقي شديد إذا كان تحرر الهيستامين سريعاً بشكل يفوق الآليات التي تبطل مفعوله.

IV. مضادات الهيستامين H1

إن مصطلح "مضادات الهيستامين"، دون وجود صفة Adjective موضحة، يشير إلى حاصرات مستقبلات الهيستامين H1. وهذه المركبات لا تؤثر على تركيب أو تحرير الهيستامين، وإنما تقوم بحصر الاستجابة التي تتواسطها المستقبلات في النسيج المستهدف. [أما الكرومولين Cromolyn فهو يثبط تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة ويفيد في علاج الربو.] يمكن تقسيم حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 إلى جيل أول وثانٍ (الشكل 5-42). الجيل الأول القديم لا يزال يستخدم بشكل واسع بسبب فعاليته ورخص ثمنه. معظم هذه الأدوية تعبر إلى الجملة العصبية المركزية وتسبب تركين المريض، وبالإضافة إلى ذلك، فهي تميل إلى التأثير على مستقبلات أخرى، مؤدية إلى العديد من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة. وعلى النقيض من ذلك، تعد أدوية الجيل الثاني نوعية لمستقبلات الهيستامين H1 ولا تعبر الحاجز الدماغي الدموي وبالتالي فهي تسبب انسمامات عصبية أقل بكثير من تلك المشاهدة عند استعمال أدوية الجيل الأول. يبدي كل من Desloratadine و Fexofenadine و Loratadine تأثيراً مسكناً ذا فعالية ضعيفة جداً (الشكل 6-42). [ملاحظة: إن مستقبلات الهيستامين تختلف عن تلك التي ترتبط

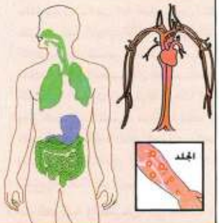
مستقبلات H1

الإفراز خارجي المنشأ
تؤدي زيادة إنتاج المخاط الأنفي والقصبي إلى حدوث أعراض تنفسية.

العضلية القصبية الملساء
يؤدي تقبض القصيبات إلى ظهور الأعراض الربوية وإنقاص السعة الرئوية.

العضلية المعوية الملساء
يؤدي التقبض إلى حدوث المغص والإسهال.

النهايات العصبية الحسية
تؤدي إلى الشعور بالحكة والألم.



مستقبلات H1 و H2

الجهاز القلبي الوعائي
تخفض الضغط الانقباضي عبر إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية. تزيد معدل النبض (بواسطة مستقبلات H2) وتزيد القلوصية (بواسطة مستقبلات H1 و H2).

الجلد
يؤدي التوسع الوعائي وزيادة النفوذية الوعائية إلى تسربالبروتينات والسوائل للأنسجة. يقود هذا في الجلد إلى حدوث الاستجابة الثلاثية الكلاسيكية: الانتبار الشروي والإحمرار (نتيجة التوسع الوعائي) والتوهج.

مستقبلات H2

المعدة
تنبيه إفراز الحمض المعدي.

الشكل 4.42
أفعال الهيستامين.

مع السيروتونين والأستيل كولين والكاتيكولامينات.]

A. الأفعال

إن تأثيرات حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 متشابهة بشكل نوعي. ولكن معظم هذه الحاصرات تمتلك تأثيرات إضافية غير متعلقة بحصارها لمستقبلات الهيستامين H1، إذ قد تكون ناجمة عن ارتباط هذه الأدوية بالمستقبلات الكولينية أو الأدرينالينية أو السيروتونينية (الشكل 7-42).

B. الاستعمالات العلاجية

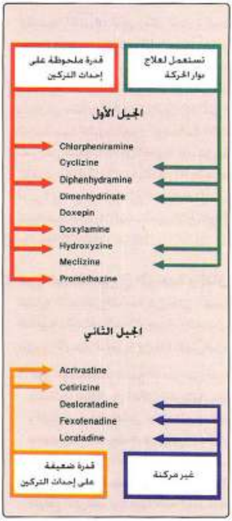
1. **حالات الأرجية والالتهاب:** تفيد حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 في علاج حالات التحسس الناجمة عن فعل المستضد في الخلايا البدينة المتحسسة بالغلوبولين المناعي IgE. فعلى سبيل المثال، تعد هذه الأدوية العلاج المختار للسيطرة على أعراض التهاب الأنف الأرجي والشرى بسبب كون الهيستامين هو الوسيط الالتهابي الرئيسي في هاتين الحالتين. بينما تكون الأدوية ذاتها غير فعالة في معالجة الربو القصبي لأن الهيستامين هو واحد فقط من بين عدد من الوسائط الالتهابية الأخرى المشاركة في هذا المرض. [ملاحظة: يمتلك الأدرينالين تأثيرات على العضلات الملساء معاكسة لتلك التي يحدثها الهيستامين، ولذلك فهو الدواء المختار في معالجة التأق الجهازي والحالات الأخرى التي يحدث فيها تحرر ضخم وسريع للهيستامين.] إن للقشرانيات السكرية تأثيرات مضادة للالتهاب تفوق ما تتمتع به مضادات الهيستامين H1.

2. **داء الحركة والغثيان:** إلى جانب السكوبولامين المضاد للموسكارين، هناك حاصرات مستقبلات H1 الهيستامينية مثل Diphenhydramine و Dimenhydrinate و Cyclizine وMeclizine و Hydroxyzine هي من أكثر الأدوية فعالية في الوقاية من أعراض داء الحركة (الشكل 5-42). مضادات الهيستامين تقي أو تخفف من الغثيان والقيء الذين تتواسطهما المستقبلات الكيماوية والسبل الدهليزية. ويبدو أن التأثير المضاد للقيء لهذه الأدوية ناجم عن حصرها لمستقبلات H1 والمستقبلات الموسكارينية في الجملة العصبية المركزية.

3. **التأثيرات المنومة:** قد تستخدم أدوية الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 والتي تملك خصائص مركنة قوية مثل Diphenhydramine و Doxylamine في علاج الأرق، مع أنها ليست الأدوية المختارة لذلك (الشكل 5-42). يمنع إعطاء الأدوية السابقة للأشخاص العاملين بمهن تعتبر بها حالة اليقظة والتنبه ضرورية جداً.

C. الحرائك الدوائية

تمتص مضادات الهيستامين H1 بشكل جيد عند إعطائها عبر الفم، حيث تصل إلى المستويات المصلية العظمى بعد حوالي ساعة إلى ساعتين، ويبلغ العمر النصفي البلازمي ما يقارب 4-6 ساعات ما عدا Meclizine ذي العمر النصفي الذي يتراوح بين 12-24 ساعة. إن التوافر الحيوي لهذه الأدوية كبير وتتوزع في كل الأنسجة بما فيها الجملة العصبية المركزية. تستقلب جميع الأدوية المضادة للهيستامين H1 من الجيل الأول وبعض أدوية الجيل الثاني مثل Desloratadine و Loratadine بواسطة جملة السيتوكروم P450 الكبدية. يطرح Cetirizine في البول بكميات كبيرة ودون أي تغير كما يطرح Fexofenadine بكميات كبيرة أيضاً ودون أي تغير. يحدث بدء التأثير خلال ساعة إلى ثلاث ساعات بعد إعطاء جرعة فموية وحيدة ويستمر هذا التأثير لحوالي


قدرة ملحوظة على إحداث التركين
تستعمل لعلاج دوار الحركة
الجيل الأول
Chlorpheniramine
Cyclizine
Diphenhydramine
Dimenhydrinate
Doxepin
Doxylamine
Hydroxyzine
Meclizine
Promethazine
الجيل الثاني
Acrivastine
Cetirizine
Desloratadine
Fexofenadine
Loratadine
قدرة ضعيفة على إحداث التركين
غير مركنة

الشكل 5.42
ملخص حول الفوائد والأضرار العلاجية لبعض مضادات الهيستامين H1.

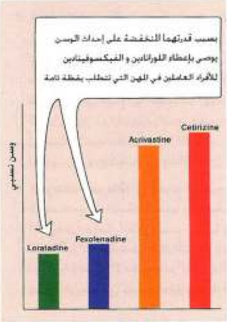
24 ساعة على الأقل مما يسمح بإعطاء جرعة واحدة في اليوم. تعد هذه الأدوية ذات فعالية أكبر عندما تستخدم وقائياً قبيل التعرض للمؤرجات منها عندما تستخدم بعد التعرض. لم تتم مراقبة مدى تحمل تأثيرات مضادات الهيستامين H1.

D. التأثيرات الضائرة

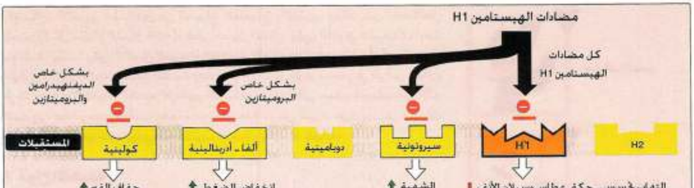
تملك أدوية الجيل الأول من حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 نوعية منخفضة فهي لا ترتبط فقط مع مستقبلات H1 بل أيضاً مع المستقبلات الموسكارينية الكولينية ومع المستقبلات الأدرينالينية α ومستقبلات السيروتونين (الشكل 7-42). ولذلك فتختلف التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية باختلاف قدرتها على الارتباط مع المستقبلات المذكورة والذي يختلف باختلاف البنية التركيبية لهذه الأدوية. وقد تكون بعض التأثيرات الجانبية غير مرغوبة وقد يكون بعضها الآخر ذا فوائد علاجية مهمة. إن معدل وشدة التأثيرات الجانبية لأي دواء من الأدوية السابقة يختلفان بين المرضى أنفسهم.

1. **التركين Sedation**: تقوم أدوية الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 مثل الكلورفينيرامين والديفينهيدرامين والهيدروكسيزين والبروميثازين بالارتباط بمستقبلات الهيستامين H1 حاصرة بذلك تأثير الهيستامين كناقل عصبي في الجملة العصبية المركزية. إن أكثر التأثيرات الجانبية مشاهدة نتيجة لذلك هو التركين (الشكل 8-42)، وتضم التأثيرات المركزية الأخرى: الطنين والتعب والدوام والإنهاك واللاتناسق وتشوش الرؤية والرجفانات. إن أدوية الجيل الثاني نوعية بشكل كبير لمستقبلات الهيستامين H1 فقط، ولكنها لا تدخل بسهولة إلى الجملة العصبية المركزية وبالتالي فهي أقل إحداثاً للتركين.

2. **جفاف الفم**: تمتلك مضادات الهيستامين H1 الفموية تأثيرات مضادة للكولين ضعيفة نسبياً مؤدية إلى حدوث جفاف في المجاري الأنفية والجوف الفموي. وقد يحدث تشوش رؤية عند استخدام بعض الأدوية.



الشكل 6.42
التأثيرات المركنة لمضادات الهيستامين H1 من الجيل الثاني.


مضادات الهيستامين H1
كل مضادات الهيستامين H1
بشكل خاص الديفنهيدرامين والبروميثازين
بشكل خاص البروميثازين
المستقبلات
كولينية
ألفا - أدرينالينية
دوبامينية
سيروتونية
H1
H2
جفاف الفم ↑
احتباس بولي ↑
تسرع قلب جيبي ↑
انخفاض الضغط ↑
دوام ↑
تسرع قلب ارتكاسي ↑
الشهية ↑
التهاب تحسسي حكة، عطاس وسيلان الأنف ↓
النقل العصبي في CNS ↓
التركين ↑
الأداء الحركي النفسي والإدراكي ↓
الشهية ↑

الشكل 7.42
تأثيرات مضادات الهيستامين H1 على المستقبلات الهيستامينية والكولينية والأدرينالية والسيروتونية. كثير من أدوية الجيل الثاني من مضادات الهيستامين H1 لا تدخل الجملة العصبية المركزية وبالتالي تكون التأثيرات العصبية قليلة.

3. **التداخلات الدوائية**: إن التداخلات التي تسببها هذه الأدوية مع الأدوية الأخرى يؤدي إلى مشاكل خطيرة، كزيادة تأثير جميع الأدوية المثبطة للجملة العصبية المركزية بما فيها الكحول. المريض الذي يتناول مثبطات MAO يجب أن لا يعطى مضادات الهيستامين، لأن مثبطات MAO يمكن أن تزيد من التأثيرات المضادة للكولين والتي تتمتع بها مضادات الهيستامين. كما أن مضادات الهيستامين من الجيل الأول (دايفينهيدرامين وغيره) لها أيضاً أفعال أفعال مضادة للكولين (مضادة للموسكارين) إذا أنها قد تنقص من فعالية مثبطات الكولينستيراز (دونيبيزيل وريفاستيغمين وغالانتامين) في معالجة داء ألزهايمر.

4. **الجرعات المفرطة**: إن حدوث التسمم الحاد عند استخدام حاصرات مستقبلات الهيستامين H1 شائع نسبياً وخاصة عند اليفعان على الرغم مما تمتلكه هذه الأدوية من هامش أمان واسع نسبياً ومعدل نادر لحدوث السمية المزمنة. إن من أكثر تأثيرات التسمم الحاد شيوعاً وخطورة هي تلك التي تطال الجملة العصبية المركزية وتضم: الإهلاسات والإثارة والرنح والاختلاجات، والتي إذا لم تعالج فقد يعاني المريض من سبات عميق ووهط قلبي تنفسي.

V. حاصرات مستقبلات الهيستامين H2

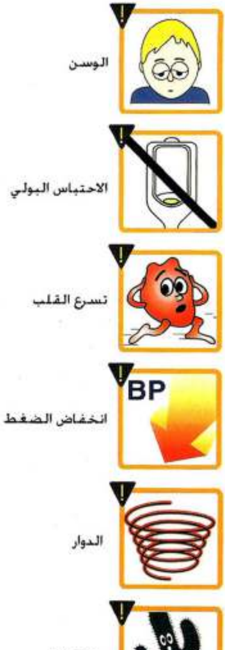
إن لهذه الأدوية ألفة قليلة، أو تكاد تكون معدومة، تجاه مستقبلات الهيستامين H1. وعلى الرغم من قدرة هذه الأدوية على حصر جميع مستقبلات الهيستامين H2 أينما وجدت فإن استعمالها السريري الرئيسي ينحصر في معالجة القرحة الهضمية وحرقة المعدة، حيث تنافس جزيئات الهيستامين على الارتباط بمستقبلات H2 وبالتالي إنقاص التراكيز داخل الخلوية لـ cAMP مما يؤدي إلى تثبيط إفراز الحمض المعدي. السيميتيدين الأدوية الأربعة المستخدمة حالياً في الولايات المتحدة هي الرانيتيدين والفاموتيدين والنيزاتيدين وقد تمت مناقشتها في الفصل 28.

VI. الأدوية المستخدمة في علاج صداع الشقيقة

حسب الدراسات الحديثة، يعاني حوالي 18 مليون امرأة و 6 ملايين رجل في الولايات المتحدة من صداع الشقيقة الشديد. ويمكن عادة التفريق السريري بين الشقيقة والشكلين الآخرين الشائعين من الصداع، العنقودي والتوتري، وذلك عبر الخصائص المميزة لكل منها (الشكل 42-9). فعلى سبيل المثال، يكون الألم في الشقيقة نابضاً وخافقاً، بينما يكون الألم في الصداع العنقودي ثابتاً وحاداً وموجعاً، وأما في الصداع التوتري فيكون الألم متوسط الشدة ومترافقاً مع شعور بتوتر مستمر في الرأس. يعاني مرضى صداع الشقيقة الشديد كل شهر تقريباً من واحدة إلى خمس هجمات من الألم الشديد، عادة وحيد الجانب، وهم يعانون من هذا المرض كثيراً، حيث يستمر لفترات طويلة من حياتهم، مما يؤدي إلى تكاليف صحية وعلاجية باهظة.

A. أنواع الشقيقة

للشقيقة نوعان أساسيان. الأول لا يترافق مع حدوث النسمة Aura (وكان يسمى سابقاً الشقيقة الشائعة)، ويتصف بصداع شديد، وحيد الجانب، نابض، يستمر بشكل نموذجي من 2–72 ساعة. يتفاقم الصداع في النشاط الفيزيائي ويترافق مع غثيان وقيء ورهاب الضوء (فرط حساسية للضوء) ورهاب الصوت (فرط حساسية للصوت)، كما أن حوالي 85% من مرضى الشقيقة من النوع الأول لا تحدث لديهم نسمة. أما النوع الثاني من الشقيقة فيترافق مع نسمة (كان يسمى سابقاً الشقيقة التقليدية) حيث تحدث أعراض عصبية (نسمات) قبيل الصداع ويمكن أن تكون



الشكل 8.42

بعض التأثيرات الضائرة الملاحظة لدى إعطاء أدوية الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1.

التوتري	العنقودي	الشقيقة	
يوجد	لا يوجد	يوجد	القصة العائلية
النساء أكثر بكثير من الرجال	الرجال أكثر بكثير من النساء	النساء أكثر بكثير من الرجال	الجنس
تحت الضغط النفسي	خلال النوم	مختلف	البدء
ثنائي الجانب وبشكل شريط حول الرأس	خلف أو حول أحد العينين	غالباً وحيد الجانب	الموقع
كليل، دائم، شاد	موجع، حاد، ثابت	نابض، خافق	الخواص والشدة
تستمر النوبة 30 دقيقة إلى 7 أيام	تستمر النوبة 90-15 دقيقة	تستمر النوبة 2-72 ساعة	المدة الزمنية
عدم تحمل خفيف للضوء والضجيج، قمه	تعرق أحادي أو ثنائي الجانب، توهج وجهي، احتقان أنفي، دماع، تغيرات حليمية	نسمة بصرية، حساسية للضياء والصوت، مظهر شاحب، غثيان وإقياء	الأعراض المرافقة

الشكل 9.42

التشخيص التفريقي بين صداع الشقيقة والتوتري والعنقودي.

بصرية أو حسية وقد تترافق مع اضطرابات كلامية أو حركية. وفي غالب الأحيان تكون هذه الأعراض البادرية ذات طبيعة بصرية وتحدث قبل 20–40 دقيقة من بداية الصداع. وتدل النسمة على التشخيص عند 15% من المرضى الذين يعانون من صداع الشقيقة. وللصداع بحد ذاته الطبيعة نفسها سواء سُبق بالنسمة أم لا. تصاب النساء بالشقيقة بنسبة 3 أضعاف إصابة الرجال في كلا النوعين.

B. الأساس البيولوجي لصداع الشقيقة

التظاهرة الأولى لصداع الشقيقة المسبوق بالنسمة هي التثبيط المعمم للفعالية العصبية والمترافق مع انخفاض الجريان الدموي في أقصى القسم الخلفي من نصف الكرة المخية. يمتد نقص الإرواء تدريجيا نحو الأمام عبر سطح القشرة متوجها نحو المناطق المجاورة من الدماغ. ويترافق هذا التبدل الوعائي مع تغيرات وظيفية؛ فعلى سبيل المثال، تبدي مناطق نقص التروية استجابة شاذة للتغيرات الحاصلة في الضغط الجزئي الشرياني لـ CO_2. يستمر نقص التروية خلال فترة النسمة ويتحسن مع حدوث الصداع، وبعده يحدث فرط الإرواء. لا يحدث نقص إرواء في الشقيقة غير المترافقة مع نسمة. أما سبب الصداع في نمطي الشقيقة فقد يكون التوسع الشرياني داخل أو خارج القحف، حيث يؤدي هذا التوسع إلى تحرر جزيئات فعالة عصبيا مثل المادة P (Substance P).

C. المعالجة العرضية لصداع الشقيقة الحاد

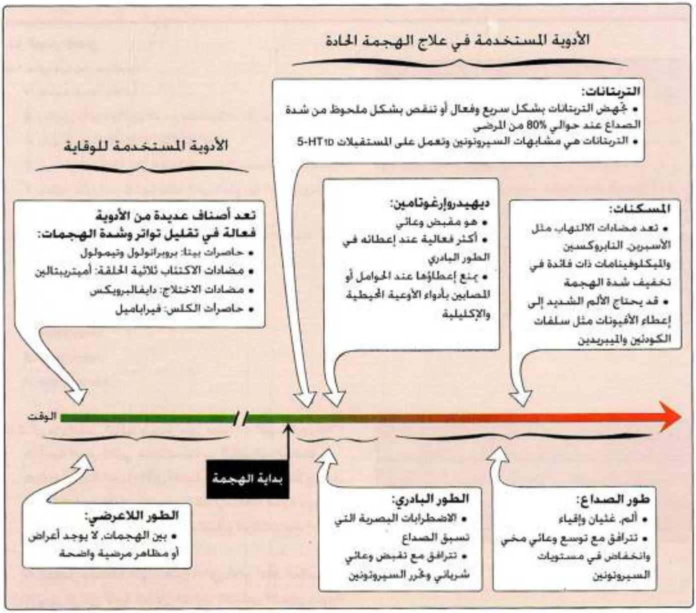
يمكن أن تقسم المعالجة إلى قسمين: معالجة غير نوعية (عرضية) وأخرى نوعية. وتضم المعالجة غير النوعية المسكنات مثل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية ومضادات القيء مثل Prochlorperazine، بينما يحتفظ بالأفيونات كمعالجة إسعافية منقذة عندما تفشل الأدوية في معالجة نوبة الشقيقة الشديدة. أما المعالجة النوعية فتضم دواءين هما: التريبتانات Triptans والديهيدروإرغوتامين Dihydroergotamine وكلاهما مشابه لمستقبلات 5 HT_{1D}، وقد افتُرض أن تفعيل هذه المستقبلات يقود إلى التقبض الوعائي أو إلى تثبيط تحرر الببتيدات العصبية الالتهابية. ويفضل معظم المرضى التريبتانات على مشتقات الإرغوت، وذلك على الرغم من ارتفاع ثمنها.

1. **التريبتانات triptans**: تضم هذه العائلة من الأدوية السوماتريبتان Sumatriptan والناراتريبتان Naratriptan والريزاتريبتان Rizatriptan والإيليتريبتان Eletriptan والألموتريبتان Almotriptan والفروفاتريبتان Frovatriptan والزولميتريبتان Zolmitriptan. تجهض هذه الأدوية بفعالية وسرعة كبيرة نوبة الصداع أو تنقص من شدتها بشكل ملحوظ وذلك عند 70% من المرضى. التريبتانات هي من مشابهات السيروتونين وتعمل على نوع من مستقبلات السيروتونين يوجد في الأعصاب المحيطية الصغيرة والتي تعصب الأوعية داخل القحف. إن معدل حدوث كل من الغثيان (الذي يحدث عند المعالجة بالدايهيدروإرغوتامين) والتقبض الوعائي (الناتج عن الإرغوتامين؛ انظر أدناه) قليل عند استخدام التريبتانات وبشكل خاص الريزاتريبتان والزولميتريبتان. يعطى السوماتريبتان حقنا تحت الجلد أو داخل الأنف أو عبر الطريق الفموي. [ملاحظة: تعطى جميع الأدوية الأخرى عبر الفم.] يبدأ تأثير الدواء المحقون خلاليا (والمستطب لعلاج الصداع العنقودي) بعد حوالي 20 دقيقة، مقارنة مع حوالي الساعتين عندما يعطى عبر الفم. يملك الدواء فترة تأثير قصيرة، حيث يقدر عمره النصفي الإطراحي بحدود الساعتين. يعاود الصداع من جديد بعد أخذ جرعة وحيدة خلال فترة 24 إلى 48 ساعة، ولذلك تكون الجرعة الثانية فعالة في إجهاض نوبة الصداع عند معظم المرضى. إن كلاً من الريزتريبتان والإيليتريبتان أكثر فعالية بشكل طفيف من السوماتريبتان (الدواء النموذجي) بينما يتحمل المرضى كلاً من الناراتريبتان والألموتريبتان بشكل أفضل. الفروفاتريبتان هو التريبتان الأطول تأثيراً وعمره النصفي أكثر من 24 ساعة. تختلف استجابة الشخص باختلاف التريبتانات، ومن الضروري تجربة أكثر من دواء واحد قبل التوصل إلى المعالجة الناجحة. سجلت حالات من الارتفاع الواضح في ضغط الدم والحوادث الوعائية مع استعمال التريبتان، ولذلك يجب أن لا توصف التريبتانات للمرضى الذين لديهم عوامل خطورة قلبية وعائية قبل تقييم وضع القلب.

2. **داي هيدروإرغوتامين Dihydroergotamine**: وهو دواء مشتق من الإرغوتامين، يعطى حقناً وريدياً وله فعالية مشابهة لتلك التي يتمتع بها السوماتريبتان، ولكن الغثيان هو تأثيره الضائر الأكثر شيوعاً.

D. المعالجة الوقائية

تستطب المعالجة الوقائية عندما تحدث الهجمات لمرتين أو أكثر خلال الشهر الواحد أو عندما يكون الصداع شديداً أو عندما تشاهد علامات عصبية خطيرة. يعد البروبرانولول الدواء المختار، وقد ظهرت في الآونة الأخيرة فائدة للنادولول في المعالجة الوقائية. الأدوية الأخرى المستخدمة في المعالجة الوقائية للشقيقة الشديدة والناكسة والمعندة مذكورة في الشكل 10-42.


الأدوية المستخدمة في علاج الهجمة الحادة
الأدوية المستخدمة للوقاية
الوقت
بداية الهجمة

التريبتانات:

- تُجهض التريبتانات بشكل سريع وفعال أو تنقص بشكل ملحوظ من شدة الصداع عند حوالي 80% من المرضى
- التريبتانات هي مشابهات السيروتونين وتعمل على المستقبلات 5-HT$_{1D}$

تعد أصناف عديدة من الأدوية فعالة في تقليل تواتر وشدة الهجمات:

- حاصرات بيتا: بروبرانولول وتيمولول
- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة: أميتريبتالين
- مضادات الاختلاج: دايفالبرويكس
- حاصرات الكلس: فيراباميل

ديهيدروإرغوتامين:

- هو مقبض وعائي
- أكثر فعالية عند إعطائه في الطور البادري
- يمنع إعطاؤها عند الحوامل أو المصابين بأدواء الأوعية المحيطية والإكليلية

المسكنات:

- تعد مضادات الالتهاب مثل الأسبرين، النابروكسين والميكلوفينامات ذات فائدة في تخفيف شدة الهجمة
- قد يحتاج الألم الشديد إلى إعطاء الأفيونات مثل سلفات الكودئين والميبريدين

الطور اللاعرضي:

- بين الهجمات، لا يوجد أعراض أو مظاهر مرضية واضحة

الطور البادري:

- الاضطرابات البصرية التي تسبق الصداع
- تترافق مع تقبض وعائي شرياني وتحرر السيروتونين

طور الصداع:

- ألم، غثيان وإقياء
- تترافق مع توسع وعائي مخي وانخفاض في مستويات السيروتونين

الشكل 10.42

الأدوية الفعالة في العلاج والوقاية من صداع الشقيقة.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.42. داي هيدروإرغوتامين:

A. يسبب توسعاً وعائياً.

B. يمارس تأثيره بالارتباط مع مستقبلات الإرغوتامين.

C. يفيد في معالجة صداع الشقيقة الحاد.

D. يفيد في المحافظة على مقوية العضلة الرحمية أثناء الحمل.

E. يمتلك تأثيرات مشابهة لتلك التي يتمتع بها النتروبروسايد.

الجواب الصحيح: C. يعمل الإرغوتامين عبر إيقاف التوسع الوعائي داخل القحفي والذي يلعب دوراً مهماً في صداع الشقيقة. وأحد الاختلاطات الناجمة عن زيادة جرعته هو التقبض الوعائي الذي يؤدي إلى نقص تروية نسيجي. تتداخل قلويدات الإرغوت مع المستقبلات الأدرينالية والدوبامينية والسيروتونينية ولا تستطب عند الحوامل بسبب إحداثها للتقبض الرحمي والإجهاض. يستعمل النتروبروسايد لعلاج التقبض الوعائي الناجم عن زيادة جرعة الداي هيدرو إرغوتامين.

2.42. يشكو ربان سفينة عمره 43 سنة من الأرَجية الفصلية. أي من الأدوية التالية يستطب لعلاجه:

A. Cyclizine.

B. Doxepin.

C. Doxylamine.

D. Hydroxyzine.

E. Fexofenadine.

الجواب الصحيح: E. يمنع إعطاء الجيل الأول من مضادات الهيستامين H1 لعلاج الملاحين وغيرهم من العمال الذين يتطلب عملهم يقظة تامة. ينصح بإعطاء الفيكسوفينادين عند مثل هؤلاء العاملين بسبب انخفاض قدرته على إحداث الوسن والنعاس.

3.42. أي من الجمل التالية صحيح حول مضادات الهيستامين H1؟

A. أدوية الجيل الثاني خالية نسبياً من التأثيرات الجانبية.

B. تعد أدوية الجيل الأول الخيار الأول للبدء بالعلاج بسبب استخدامها الآمن والمثبت من خلال دراسته لفترة طويلة.

C. لا يتأثر التناسق الحركي اللازم لقيادة المركبات عند استخدام أدوية الجيل الأول.

D. تستعمل مضادات الهيستامين H1 في علاج التأق الحاد.

E. يعبر كل من أدوية الجيلين الحاجز الدماغي الدموي بسهولة.

الجواب الصحيح: A. تفضل مضادات الهيستامين H1 من الجيل الثاني على الجيل الأول لأنها خالية من التأثيرات الجانبية نسبياً. يتأثر الأداء أثناء القيادة سلباً عند إعطاء أدوية الجيل الأول. يعد الأدرينالين، وليست مضادات الهيستامين، علاجاً مقبولاً في حال حدوث التأق الحاد. تعبر أدوية الجيل الثاني الحاجز الدماغي الدموي بصعوبة وأقل من عبور أدوية الجيل الأول

4.42. أي من الأدوية التالية يمكن أن يسيء بشكل كبير للقدرة على قيادة المركبات؟

A. Diphenhydramine.

B. Ergotamine.

C. Fexofenadine.

D. Ranitidine.

E. Sumatriptan.

الجواب الصحيح: A. يسبب Diphenhydramine النعاس ويسيء للمعكس الطابقة ولذلك يمنع إعطاؤه لسائقي المركبات الآلية. الأدوية الأخرى ليس لها نفس المشكلة.

43

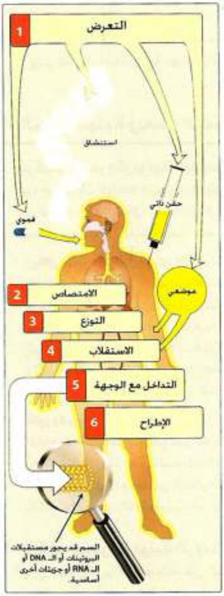
السموميّات
Toxicology

I. نظرة عامة

يهدف علم السموميات إلى توصيف التأثيرات الضائرة للمواد الكيميائية وعلاقات جرعة–استجابة المرتبطة بها وذلك من أجل حماية الصحة العامة. يعرف علم السموميات بأنه دراسة التأثيرات الضائرة للمواد الكيميائية على العضويات الحية. ويعبر مصطلح السمية toxicity عن القدرة المتأصلة للمادة الكيميائية على إحداث الأذية. ولذلك، فإن جميع المواد الكيميائية، بما فيها الأدوية، تملك درجة ما من السمية. لقد تم توثيق ذلك لأول مرة من قبل الطبيب Paracelsus (1493-1541) الذي كتب "جميع المواد هي سموم: ولا يوجد أي مادة غير سامة. الجرعة الصحيحة تفرق الدواء عن السم." لقد تمت مناقشة التأثيرات الضائرة للأدوية العلاجية في الفصول السابقة ولذلك فلن يعاد ذكرها هنا، وإنما سيتم تقديم أمثلة عن مواد كيميائية لادوائية وأدوية غير مشروعة لها أهمية عامة، إضافة إلى تقديم بعض المبادئ في السموميات.

II. الأفعال السمية للمواد الكيمائية

يمكن للمواد الكيميائية في البيئة أن تصيب الجلد و/أو تمتص بعد بلعها أو استنشاقها. تتوزع هذه المواد الكيميائية الخارجية إلى أعضاء متنوعة حيث تستقلب إلى نواتج أقل أو أكثر سمية من المادة المتناولة (الشكل 1-43). تتداخل المركبات الأصلية أو مستقلباتها مع جزيئات ضخمة مؤدية إلى تأثير سمي.



الشكل 1.43
التعرض والامتصاص والتوزع وآليات تأثير السموم.

A. أنسجة مستهدفة مشتركة

يمكن أن يتأثر أي نسيج أو عضو في الجسم بسم كيميائي، وفي الواقع فإن معظم المواد الكيميائية تؤثر بشكل ضائر على أكثر من نسيج. إلا أن الرئتين (مدخل الغازات والأبخرة والجزيئات التي يمكن استنشاقها)، والكبد (مدخل المواد الكيميائية المتناولة عبر الفم)، والأنسجة ذات الجريان الدموي العالي كالدماغ والكلية، هي الأكثر تأثرا بالسموم الكيمائية. كما أن القلب حساس لأي اضطراب في الملالات الشاردية ناجم عن السموم.

B. تأثيرات غير انتقائية

يؤدي التعرض لبعض المواد الكيميائية كالمركبات الأكّالة إلى تخريش موضعي و/أو تأثيرات كاوية غير ذات طبيعة لاانتقائية وتحدث حيثما يحدث التعرض. تتضمن الأمثلة التعرض للمواد شديدة القلوية أو الحمضية التي تؤدي إلى الأذية من خلال مسخ الجزيئات الكبيرة، كالبروتينات، وتشطر الروابط الكيميائية الضرورية لعمل الجزيئات الحيوية.

C. تأثيرات انتقائية

العديد من المواد الكيميائية تمارس أفعالها السمية من خلال التأثير على وظائف السبل الكيميائية الحيوية و/أو الجزيئات الكبيرة ضمن النسيج. مثلاً، إن الوارفارين (مبيد القوارض) يثبط التحوير ما-بعد-الترجمة الكبدي المعتمد على الفيتامين-K لعوامل تخثر محددة (ص 240). إن التأثيرات السمية الانتقائية للمواد الكيميائية تظهر عادة فقط بعد أن تمتص وتتوزع في الجسم، على عكس التأثيرات اللاانتقائية التي تحدث عادة في مكان التعرض.

D. التأثيرات الآنية والمتأخرة

العديد من المركبات لها أفعال سمية تؤدي بسرعة إلى حدوث أعراض بعد التعرض. مثلاً، إن تثبيط إنزيم الأستيل كولين إستراز بواسطة مبيد حشري فوسفاتي عضوي (كالمالاثيون) سيؤدي بسرعة إلى حدوث أعراض فرط الأسيتيل كولين عند المشابك والموصلات العصبية المستقعلة (ص 52). إلا أن العديد من المواد الكيميائية تسبب تأثيرات كامنة تظهر حتى بعد عقود متعددة—مثلاً، يمكن للأسبيستوس المسرطن أن يؤدي لتشكيل أذيات رئوية مهمة، كالسرطان، بعد 30-15 سنة من التعرض.

III. السموم المهنية وبعض السموم البيئية

A. المركبات الهيدروكربونية المهلجنة

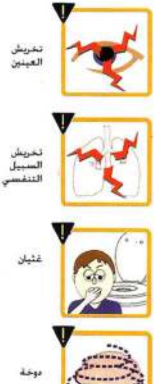
الهيدروكربونات المهلجنة هي مركبات طيارة عادة، ويمكن أن يحدث التعرض بتناولها عبر الفم أو بالاستنشاق، وهي ذوابة في الشحم ويمكن أن تجتاز الحاجز الدموي الدماغي، ومعظمها سيثبط الجملة العصبية المركزية إذا كان التعرض الحاد شديداً.

1. **رباعي كلور الكربون:** يمكن أن يتعرض الأشخاص لهذه المادة من خلال شرب الماء الملوث بها. يمكن أن يسبب الاستنشاق الضئيل لهذا المركب، حتى ولو كان عابراً، تخريشاً للعينين والجهاز التنفسي وإقياء وخبلاً وتخليطاً وسباتاً ووفاة بسبب تثبيط الجملة العصبية المركزية (الشكل 2-43). يخضع رباعي كلور الكربون إلى تفعيل استقلابي بواسطه السايتوكروم P450 لإنتاج الجذور الحرة التي تؤكسد مكونات خلوية أساسية. يمكن أن يحدث تعرض حاد غير قاتل في غضون عدة ساعات إلى عدة أيام مسبباً أذية كبدية وكلوية.

2. **كلوروفورم:** إن التأثيرات الضائرة المرافقة للتعرض للكلوروفورم مشابهة لتلك المشاهدة في التعرض لرباعي كلور الكربون. يمكن أن يحدث التعرض عن طريق الفم أو الاستنشاق، وقد تؤدي المستويات العالية إلى الغثيان والإقياء والدوخة والصداع والخبل. الكلوروفورم يحسس الخلايا القلبية فيؤهب لحدوث اللانظميات المحرضة بالكاتيكولامنيات. الكلوروفورم سام للكبد والكلية بسبب تفعيله الاستقلابي.

B. المركبات الهيدروكربونية الأروماتية

كما في الهيدروكربونات المهلجنة، فإن الهيدروكربونات الأروماتية تميل إلى أن تكون طيارة ويمكن أن يحدث التعرض من خلال الاستنشاق أو عن طريق الفم. يمكن أن يسبب التعرض الشديد الحاد تثبيطاً في الجملة العصبية المركزية ولانظميات قلبية من خلال تحسيس الخلايا القلبية للكاتيكولامينات. إلا أن الخصائص السمية الأخرى يمكن أن تختلف بشكل كبير عن تلك التي للهيدروكربونات المهلجنة.



الشكل 2.43
التأثيرات الضائرة للهيدروكربونات المهلجنة.

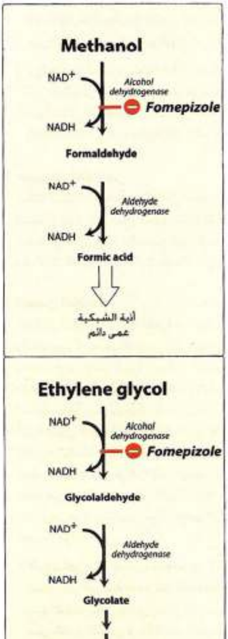
1. **البنـزن**: إن نصف حالات التعرض للبنزن تقريباً في أميركا تحدث من خلال تدخين التبغ. يسبب التعرض المزمن للبنزن عند الإنسان سميات في توليد مكونات الدم، أكثرها خطورة هي انعدام المحببات والابيضاض—وخاصة الابيضاض النقوي الحاد. يحدث التعرض اللامهني للبنزن كنتيجة لاحتراق الوقود الأحفوري، كغازولين المركبات، واحتراق المياه الملوثة.

2. **التولوين**: إن انبعاثات السيارات هي المصدر الرئيسي للتعرض للتولوين في الهواء المحيط. أما التعرض الداخلي فيحدث باستعمال المنتجات المنزلية الحاوية على مواد مزيلة للشحم شبيهة بالتولوين، وبعض الطلاءات والفتائل، وملمعات الأثاث. يمكن أن يسبب التعرض الحاد والمزمن للتولوين تثبيطاً للجملة العصبية المركزية مع أعراض تتضمن النوام والهزع والرجفة وضعف الكلام والسمع والبصر. قد يؤدي التعرض المزمن أيضاً إلى درجة ما من أذية الكبد والكليتين. وقد يحدث الموت في التعرض الشديد.

C. المواد الكحولية

1. **الميثانول (كحول الخشب) وإيثيلين غليكول**: إن هذه المواد الكحولية الأولية هي نسبيا بحد ذاتها غير سمية، وتسبب بشكل رئيسي تركيناً في الجملة العصبية المركزية. إلا أن الميثانول والإيثيلين غليكول يتعرضان للأكسدة إلى نواتج سامة—حمض الفورميك في حالة الميثانول، وحموض الغليكوليك والغليوكسيليك والأوكزاليك في حالة الإيثيلن غليكول. Fomepizole يثبط هذا السبيل التأكسدي ويمنع تشكل المستقلبات السمية ويسمح للمركب الكحولي الأصلي بأن يطرح عبر الكلية (الشكل 3-43). إن حدوث السبات والاختلاجات وفرط التهوية وهبوط الضغط، كل ذلك يقترح أن جزءاً كبيراً من الكحول الأصلي قد تم استقلابه إلى حموض سامة.

2. **آيزوبروبرانول**: هو كحول ثانوي يستقلب إلى أسيتون بواسطة إنزيم alcohol dehydrogenase. الأسيتون لا يمكن أن يستقلب إلى حموض كربوكسيلية وبالتالي يسبب درجة محدودة من احمضاض الدم والسمية.



الشكل 3.43
استقلاب الميثانول والإيثيلين غليكول.

D. المبيدات الحشرية

المبيدات الحشرية هي مجموعة كبيرة من المواد الكيميائية المعدة لقتل العضويات التي يعتبرها المجتمع غير صحية، أو مزعجة، أو مخربة. وبالرغم من أن استعمالها مثير للجدل غالباً، فإن لها تأثير على الصحة العامة من خلال إنقاص الأمراض التي تسببها الحشرات المنزلية، كالحمى الصفراء والملاريا، ولها فائدة في زيادة الإنتاج الزراعي. تستعمل المبيدات الحشرية بأنواعها الكثيرة في أنحاء العالم، وفيما يلي بعض المركبات الأكثر استعمالاً.

1. **الفوسفات العضوية والمبيدات الحشرية الكارباماتية**: تشكل هذه المواد مجموعتين كبيرتين من المبيدات الحشرية المستعملة في الولايات المتحدة وفي أنحاء العالم، وتمارس تأثيرات سميتها عند الثديات من خلال تثبيط أستيل كولين إستيراز الذي يؤدي إلى تراكم الأستيل كولين.

2. **البايريثرويدات**: تمارس هذه المجموعة تأثيرها السام على الثديات والحشرات من خلال إطالة زمن فتح قنوات الصوديوم في الجملتين العصبيتين المركزية والمحيطية. وتتضمن أعراض السمية فقدان التناسق الحركي والرجفة والتخليط وإحساس بالحرق والحكة. كما يمكن لهذه المركبات أن تعمل كمؤرجات جلدية وتنفسية، ويمكن أن يؤدي التعرض إلى حدوث التهاب جلد بالتماس أو أعراض شبيهة بالربو. يحدث الموت عند الإنسان بسبب القصور التنفسي عادة. ولحسن

الحظ فإن البايريثرويدات هي أكثر سمية للحشرات بسبب قدرة الأخيرة المحدودة على التخلص من هذه المركبات.

3. **روتينون:** تستخدم هذه المادة بشكل رئيسي كمبيد حشري وتطبق في العديد من المحاصيل الزراعية. وتعمل من خلال تثبيط أكسدة الشكل المرجع للنيكوتين أميد ثنائي النيكليوتيد (الشكل 4-43). تتضمن أعراض التسمم الغثيان والإقياء والاختلاجات وتحدث الوفاة في التعرض الشديد.

E. مبيدات القوارض

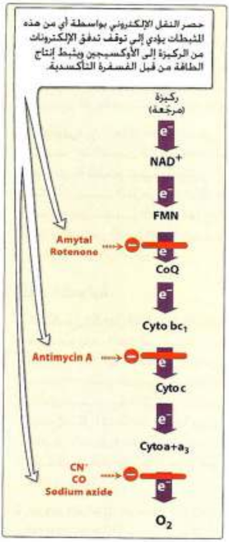
خلافاً للمبيدات الحشرية، التي تطبق عادة بواسطة الرش، فإن مبيدات القوارض تستعمل عادة على شكل طعوم صلبة تتناولها القوارض. تتمثل الأخطار على الصحة العامة في تناول هذه المادة من قبل الإنسان إما بشكل عرضي أو بنية الانتحار. إن مضادات القوارض الأكثر استعمالاً هي مضادات التخثر كالوارفارين.

F. المعادن الثقيلة

المعادن الثقيلة التي لها أهمية من وجهة نظر الصحة العامة هي الرصاص والزئبق والكادميوم، وجميعها تمارس تأثيراتها السمية من خلال ارتباطها بمجموعات وظيفية محددة في جزيئات كبيرة مهمة في الجسم، فتعطل وظيفتها. تتضمن هذه المجموعات الوظيفية مجموعات الهيدروكسيل ومجموعات حمض الكاربوكسيل ومجموعات السلفهيدريل ومجموعات الأمين. يمكن أن يعالج الانسمام بالمعادن الثقيلة بواسطة أدوية تسمى الخالبات chalators (ص 536) التي تشكل معقدات مع المعادن وتمنع أو تعكس ارتباطها بالجزيئات الكبيرة في الجسم. التعرض الحاد لمستويات عالية من المعادن الثقيلة نادر في الولايات المتحدة وهو عادة محصور في التعرض المهني، ويؤدي التعرض الحاد عادة إلى تأثيرات أكّالة لاانتقائية. أما التعرض المزمن لمستويات قليلة من هذه العناصر السامة فهو الأكثر انتشاراً والأكثر أهمية من وجهة نظر الصحة العامة.

1. **الرصاص:** الرصاص متوفر في كل مكان الطبيعة. أما مصادر التعرض فهي الطلاءات القديمة وماء الشرب والتلوث الصناعي والغذاء والغبار الملوث. إلا أنه مع التخلص من رباعي إيثيل الرصاص في الغازولين خلال منتصف الثمانينات من القرن الماضي في الولايات المتحدة فقد تم إنقاص التعرض البيئي للرصاص العضوي، ويحدث معظم التعرض المزمن للرصاص بأملاح الرصاص اللاعضوية كتلك الموجودة في الطلاء المستعمر في المنازل المشيدة قبل 1978. من المعروف وجود اختلافات في درة امتصاص الرصاص، حيث يمتص البالغون حوالي 40 بالمئة، وتتوزع الأشكال اللاعضوية من الرصاص في البداية في الأنسجة الرخوة ويعاد توزيعها ببطء أكثر إلى العظم والأسنان والشعر. إن معظم الرصاص سينتقل في النهاية إلى العظم حيث يمكن كشفه هناك بأشعة إكس. يبلغ العمر النصفي للرصاص في الدم حوالي شهراً إلى شهرين، بينما يبلغ عمره النصفي في العظم 20-30 عاماً. التعرض المزمن للرصاص يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات خطيرة على نسج متعددة.

a. **الجملة العصبية المركزية:** يطلق على تأثيرات الرصاص على الجملة العصبية المركزية اعتلال الدماغ بالرصاص، تتضمن الأعراض الصداع والتخليط واضطراب التناسق الحركي والأرق والتعب وضعف التركيز. ومع تطور المرض، يمكن أن تحدث اختلاجات وسبات. الوفاة نادرة الحدوث نظراً لإمكانية


حصر النقل الإلكتروني بواسطة أي من هذه المثبطات يؤدي إلى توقف تدفق الإلكترونات من الركيزة إلى الأوكسيجين ويثبط إنتاج الطاقة من قبل الفسفرة التأكسدية.
ركيزة
(مرجَعة)
e⁻
NAD+
e⁻
FMN
Amytal
Rotenone
e⁻
CoQ
e⁻
Cyto bc1
Antimycin A
e⁻
Cyto c
e⁻
Cyto a+a3
CN⁻
CO
Sodium azide
e⁻
O2

الشكل 4.43

مثبطات النقل الإلكتروني النوعية للمواقع.

معالجة الانسمام بالرصاص بالمعالجة الخالبة. الأطفال هم أكثر استعداداً من البالغين للإصابة بالتأثيرات العصبية المركزية للرصاص. كما تبين أن مستويات الرصاص في الدم البالغة 20-5 مكغ/دل عند الأطفال تنقص مستوى الذكاء مع غياب الأعضاء الأخرى. ويقدر بأن تسعة بالمئة من الأطفال في الولايات المتحدة قد يكون لديهم مستويات من الرصاص في الدم تتجاوز 10 مكغ/دل.

b. **الجهاز الهضمي**: إن تأثيرات للرصاص على السبيل الهضمي لها تظاهرات متنوعة وغالباً ما تدفع بالشخص إلى طلب المساعدة الطبية. تتضمن الأعراض الباكرة حس الانزعاج والإمساك (وأحياناً الإسهال). أما التعرض الشديد فقد يسبب تشنجات معوية مؤلمة (الشكل 5-43)، ويمكن تخفيف الألم بشكل فعال بتسريب غلوكونات الكالسيوم.

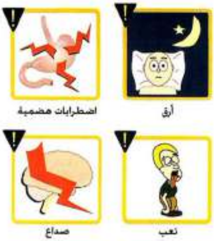
c. **الدم**: يمتلك الرصاص تأثيرات معقدة على مكونات الدم، حيث يؤدي إلى فقر دم ناقص الصباغ صغير الكريات كنتيجة لقصر حياة الكرية الحمراء وتعطيل اصطناع الهيم. يثبط الرصاص العديد من الإنزيمات المشاركة في تركيب الهيم فيزيد المستويات الدموية لـ protoporphyrin IX و aminolevulinic acid و مولد الكوبروبورفيرين (الشكل 6-43)، وإن ارتفاع المستويات الدموية والبولية لهذه المركبات الوسيطة يمكن أن يساعد في تشخيص الانسمام بالرصاص، بفرض أن مستويات الرصاص في الدم أكبر من 25 مكغ/دل. ودون هذا المستوى لا يمكن ملاحظة ارتفاع مستويات مركبات الهيم الوسيطة، إلا أن مستوى الذكاء يتأثر عن الأطفال.

2. **الزئبق**: التعرض لمركبات الزئبق يسبب مخاوف صحية حيث أن أشكاله المختلفة تنتشر في البيئة التي يعيش فيها الإنسان نتيجة الصناعات والتحرر الطبيعي من المحيطات والقشرة الأرضية ومن خلال حرق الوقود الأحفوري. يمكن أن يتعرض الإنسان إلى ثلاثة أشكال من الزئبق.

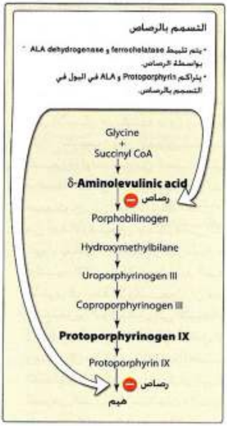
a. **الزئبق العنصري**: إن التعرض الانسمامي للزئبق العنصري يحدث عادة في البيئة المهنية التي يتم فيها استنشاق الأبخرة. تتضمن أعراض الاسنمام بالزئبق العضوي: الرجفة، الاكتئاب، فقدان الذاكرة، انخفاض المهارات اللفظية، والتهاب الكليتين. أما المستويات العالية من الزئبق العضوي فهي آكّالة وتسبب سمية لاانتقائية في الجهاز الرئوي.

b. **أملاح الزئبق اللاعضوية**: التعرض لأملاح الزئبق اللاعضوية، ككلور الزئبق، يؤدي إلى تأثيرات صحية ضائرة، ويحدث عادة في الظروف المهنية. الأملاح اللاعضوية هي أكّالة عادة ويمكن أن تخرب مخاطية الفم إذا تم تناولها. كما قد تحدث الأذية الكلوية أيضاً خلال عدة ساعات بعد التعرض. ومن غير الشائع أن يحدث التعرض الخطير للأشكال اللاعضوية من الزئبق في البيئة العامة.

c. **الزئبق العضوي**: هو كل شكل من أشكال الزئبق يحتوي على الأقل على رابطة تكافؤية واحدة مع ذرة كربون. الأشكال العضوية للزئبق تميل لأن تكون أكثر ذوباناً في الشحوم، وأقل إيذاء، من الأملاح اللاعضوية، ولذلك فإنها تخضع لامتصاص أكبر بعد تناولها (بشكل رئيسي مع الطعام الملوث بميثيل الزئبق، وخاصة السمك). تسبب المستويات العالية من الزئبق العضوي أعراضاً قد تظهر بعد تناولها بعدة أيام إلى عدة أسابيع، وهي ذات طبيعة عصبية بشكل رئيسي، كالاضطرابات بصرية والتمنيل والهزع ونقص الحس والتدهور العقلي


أرق
اضطرابات هضمية
تعب
صداع

الشكل 5.43
التأثيرات الضائرة للتسمم بالرصاص.


التسمم بالرصاص
• يتم تثبيط ferrochelatase و ALA dehydrogenase بواسطة الرصاص.
• يتراكم Protoporphyrin و ALA في البول في التسمم بالرصاص.
Glycine
+
Succinyl CoA
δ-Aminolevulinic acid
رصاص
Porphobilinogen
Hydroxymethylbilane
Uroporphyrinogen III
Coproporphyrinogen III
Protoporphyrinogen IX
Protoporphyrin IX
رصاص
هيم

الشكل 6.43
التأثيرات الضائرة للتسمم بالرصاص على الاصطناع الحيوي للهيم.

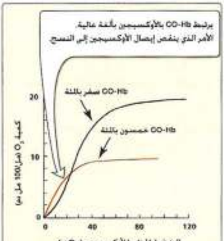
والرجفة العضلية واضطرابات الحركة، وقد يحدث الشلل والموت في التعرض الشديد. يمكن أن يشخص التسمم بالزئبق العضوي عند كبار السن خطأً على أنه داء باركنسون أو داء ألزهايمر. وبالرغم من أن كل أشكال الزئبق سمية للجنين فإن الزئبق العضوي هو الأكثر خطورة عليه لأنه ذواب في الشحوم ويمكنه عبور المشيمة.

3. **الكادميوم**: إن التعرض للكادميوم عند الإنسان يحدث من خلال تناوله عبر الفم أو استنشاقه. ويتعرض الناس على نطاق واسع للكادميوم عبر تناول طعام ملوث به، حيث تأخذه النباتات من الأسمدة، وعبر الترسيب الجوي. يحدث التعرض الاستنشاقي عادة في الظروف المهنية، إلا أن التعرض للمستويات الضئيلة يحدث بسبب حرق الوقود الأحفوري الذي يطلق الكادميوم إلى البيئة. تدخين السجائر هو مصدر للكادميوم أيضاً. ويستعمل الكادميوم بشكل كبير في العديد من الصناعات، ويعتبر التلوث البيئي من هذه المصادر مصدر قلق رئيسي. إن امتصاص الكادميوم بعد تناوله ضئيل، وتوافره الحيوي يقارب الخمسة بالمئة. أما عند استنشاقه فيمتص 40-10 بالمئة من الجرعة. معظم الكادميوم في الجسم سيتوزع في آخر المطاف في الكبد والكليتين، كنتيجة لارتباطه بـ metallothionein. العمر النصفي للكادميوم هي حوالي 30-10 سنة. يمكن للكادميوم أن يؤثر على كثير من النسج، ولكن سميته الرئيسية تظهر في الكليتين والرئة.

G. الغازات والجزئيات القابلة للاستنشاق

من المواد الكيميائية التي يمكن استنشاقها: الغازات والمواد الصلبة والضبوبيات aerosols. وإن بعض المواد الكيميائية التي تستطيع الوصول إلى الأسناخ يمكن أن تمتص بسرعة وتتوزع في أنسجة أخرى. بعض الجزئيات الأخرى يمكن أن تعلق في الأسناخ وتسبب تأثيرات سمية موضعية خطيرة بدون أن تمتص إلى مجرى الدم.

1. **أحادي أوكسيد الكربون**: هو غاز عديم اللون والرائحة والطعم، ولذلك فيتعذر على الإنسان إن يكتشفه بدون وجود كاشف خاص له. وهو ناتج طبيعي لاحتراق المواد الكربونية، ومن المصادر الطبيعية لهذا الغاز المركبات والأفران ذات التهوية السيئة والمواقد ومدافئ الحطب والكيروسين ومشواة الفحم. بعد الاستنشاق، يرتبط أحادي أوكسيد الكربون بسرعة مع الهيموغلوبين فينتج كاربوكسي هيموغلوبين. إن ألفة الارتباط أحادي أوكسيد الكربون بالهيم أقوى بـ 270-230 مرة من ألفة الأوكسيجين. ولذلك فحتى التراكيز القليلة من أحادي أوكسيد الكربون في الهواء يمكنها أن تسبب تراكيز مهمة من الكاربوكسي هيموغلوبين. كما أن أحادي أوكسيد الكربون المرتبط يزيد ألفة الهيموغلوبين إلى الأوكسيجين في المواقع الأخرى الرابطة للأوكسيجين. إن هذا الارتباط ذي الألفة العالية للأوكسيجين يمنع تحرير الأوكسيجين إلى الأنسجة، فينقص إيصال الأوكسيجين إليها (الشكل 43-7). إن أعراض الانسمام بأحادي أوكسيد الكربون تتماشى مع نقص الأكسجة، ويبدي كل من الدماغ والقلب الحساسية الكبرى نحو ذلك، وتتضمن الأعراض الصداع والزلة التنفسية والميل إلى النوم والنعاس والتخليط، ويمكن أن يسبب التعرض الشديد الاختلاجات والسبات والموت. يتضمن تدبير الشخص المتسمم بأحادي أوكسيد الكربون إزالة مصدر الغاز بسرعة وتطبيق الأوكسيجين بنسبة 100% بواسطة قناع وجه (من النوع الذي لا يسمح بإعادة استنشاق هواء الزفير) أو بواسطة أنبوب داخل الرغامى. وقد تستطب المعالجة بالأوكسيجين ذي الضغط العالي عند مرضى الانسمام الشديد.



الشكل 7.43
تأثير أحادي أوكسيد الكربون على ألفة الخضاب نحو الأوكسيجين.
CO-Hb = carbon monoxyhemoglobin

2. **السيانيد:** حالما يمتص هذا الغاز إلى داخل الجسم فإنه يسارع بالارتباط مع الكثير من الإنزيمات المعدنية فيعطلها. تحدث السمية الرئيسية كنتيجة لتعطيل إنزيم سايتوكروم أوكسيداز (سايتوكروم a_3) مما يؤدي إلى تثبيط التنفس الخلوي. ولذلك، فحتى بوجود الأوكسيجين فإن النسج التي تستهلك الأوكسيجين بشكل كبير، كالدماغ والقلب، ستتضرر. وقد يحدث الموت بسرعة نتيجة توقف التنفس مركزياً. يمكن معالجة التسمم بالسيانيد بترياقات خاصة (ص 277).

3. **السيليكا:** السيليكوز Silicosis هو ربما أقدم داء مهني معروف، ويتعرض لخطر الإصابة به بشكل خاص العمال في المناجم وورشات سبك المعادن ومواقع تشييد الأبنية وقطاعات الأحجار. السيليكوز هو داء رئوي مترقي ينجم عن التليف ثم غالبا انتفاخ الرئة، وهو حاليا غير قابل للشفاء والإنذار غالبا سيئ. ولكن الداء الناجم عن التعرض الخفيف لا ينتهي دائماً بالموت أو الإضعاف.

4. **الأسبستوس:** إن الخطر الأكبر الذي يشكله الأسبستوس على الصحة العامة ذو هو الأذية الرئوية الناجمة عن استنشاق الألياف، حيث يبقى بعضها في الأسناخ الرئوية بشكل دائم. هناك ثلاثة أمراض هي الأكثر ارتباطا بالتعرض للأسبستوس: الأسبستوز والميزوثيليوما وسرطان الرئة. إن أعراض هذه الأمراض قد لا تظهر قبل 30-15 سنة من التعرض للأسبستوس. الأسبستوز داء رئوي مزمن يتميز بتليف في الرئة وتليف أو تكلس في الجنب. تتضمن الأعراض الأولية زلة تنفسية قد تتطور نحو سعال شديد وألم صدري. الأسبستوز هو داء مترق وليس له شفاء، وقد يكون مميتا. الميزوثيليوما هي سرطان نادر يحدث عادة في جدار الصدر (بالرغم من أنه قد يظهر في جوف البطن) والتي يبدو أنها تنجم عن الأسبستوس فقط. العرض الأول عادة هو الألم في جوار الآفة، وتحدث الزلة التنفسية والسعال عادة في الميزوثيليوما الجنبية. عادة لا يعيش المرضى أكثر من سنتين بعد التشخيص. وفي جميع الآفات الناجمة عن الأسبستوس تكون المعالجة عرضية وداعمة بشكل كبير.

IV. الترياقات

هناك ترياقات كيميائية محددة مضادة للتسمم بعدد قليل فقط من المواد الكيميائية (الشكل 8-43). وفيما يلي أمثلة عن إستراتيجيات استعمال ترياقات كيميائية محددة، مع مثال عن كيفية إعطائها.

الترياق	السم أو المتلازمة
N-Acetylcysteine	**Acetaminophen**
Physostigmine	مضادات الكولين
Flumazenil	**Benzodiazepine**
أوكسيجين (+/- حجرة عالية الضغط)	أحادي أوكسيد الكربون
1) Amyl nitrite pearls *2) Sodium nitrite* *3) Sodium thiosulfate*	**Cyanide**
Digoxin immune Fab	**Digitalis**
Fomepizole	**Methanol** **Ethylene glycol**
Protamine sulfate	**Heparin**
Dimercapto-succinic acid	**Lead** الرصاص
Dimercaprol	**Mercury** الزئبق **Arsenic** الزرنيخ **Gold** الذهب
Methylene blue (الأزرق الميثيلين)	**Methemo-globinemia**
Naloxone, nalmefene, or naltrexone	**Opiates** أفيونات
1) Atropine *2) Pralidoxime*	الفوسفات العضوية الكاربامات غاز الأعصاب

الشكل 8.43
ترياقات شائعة.

A. المعاكسة الدوائية للفعل السام

الأتروبين هو معاكس مستقبل موسكاريني يستعمل كترياق للانسمام بمضادات الكولين إستراز (ص 55)، ويعمل من خلال حصر وصول الأسيتيل الفائض إلى المستقبلات الموسكارينية.

B. تسريع نزع سمية المادة السامة

تسبب الجرعات العالية جداً من الأسيتامينوفين تنخراً كبدياً كنتيجة لتفعيله الاستقلابي بواسطة السايتوكروم P450. فإذا أعطي N-acetylcysteine فإنه سيحل محل الغلوتاثيون بالارتباط بالمستقلبات المتفاعلة للدواء وتعطيلها. وحتى يكون N-acetylcysteine فعالاً يجب أن يعطى باكراً قدر الإمكان (خلال 10-8 ساعات من تناول الأسيتامينوفين).

C. تأمين وجهة بديلة

تتم معالجة التسمم بالسيانيد على خطوتين. تعطى نترات الصوديوم لتحريض أكسدة الهيموغلوبين إلى ميتهيموغلوبين الذي يمتلك ألفة ارتباط أكبر نحو السيانيد فينتج سيان ميتهيموغلوبين. كما يمكن استعمال أميل نيترات لهذه الغاية أيضاً. الخطوة الثانية هي تسريع نزع السمية من السيانيد، حيث تعطى ثيوسلفات الصوديوم لتسريع إنتاج الثيوسيانات التي هي أقل سمية من السيانيد وتطرح بشكل أسرع عبر البول. أما عند المرضى الذين تعرضوا لاستنشاق دخان مع تسمم بالسيانيد فينبغي عدم تحريض تشكيل ميتهيموغلوبين إلا إذا كان تركيز كاربوكسي هيموغلوبين أقل من 10 بالمئة، وإلا فستصبح سعة الدم الحاملة للأوكسيجين منخفضة جداً.

D. إنقاص التفعيل الاستقلابي

يعتقد أن سمية الميثانول ناجمة عن حمض الفورميك الذي يتم إنتاجه باستقلاب الميثانول بواسطة إنزيم ديهيدروجيناز الكحول، ويعتبر Fomepizole ترياقاً للميثانول لأنه يثبط هذا الإنزيم (الشكل xx.43). إن إنقاص سرعة استقلاب الميثانول يؤدي إلى نقص معدل إنتاج حمض الفورميك، مما يحمي المريض من التأثيرات السمية لحمض الفورميك.

E. استعادة الوجهة المتبدلة

إن إنزيم أسيتيل كولين إستراز الذي يتم تثبيطه بالفسفرة بواسطة مركبات الفوسفور العضوي يمكن غالبا تفعيله بواسطه الترياق Pralidoxime (ص 52).

F. الخالبات

الخالبات chelators هي أدوية تشكل روابط تشاركية مع المعادن موجبة الشحنة، فيطرح بعدئذ المعقد خالب-معدن في البول وهذا يسهل بشكل كبير إطراح المعادن الثقيلة. وللأسف فإن الخالبات ليست نوعية للمعادن الثقيلة، إذ غالباً ما يتم أيضاً خلب المعادن الأساسية كالزنك. كما أن لبعض الخالبات بحد ذاتها تأثيرات ضائرة خطيرة ولهذا فهي تستعمل في علاج الانسمام بالمعادن الثقيلة فقط عندما تكون فوائد المعالجة الخالبة تفوق الأخطار المرافقة لها.

1. **Dimercaprol**: يعرف أيضاً بـ British Anti-Lewisite، وهو أول خالب تم استعماله وذلك في الحرب العالمية الثانية كخالب لغاز الحرب الزرنيخي Lewisite. ويستعمل بحد ذاته لخلب الزئبق والزرنيخ، وبالمشاركة مع edetate calcium disodium لعلاج الانسمام بالرصاص. إنه غير فعال عبر الفم وإنما يعطى عادة داخل العضل. إن استعماله محدود بسبب قدرته على زيادة ضغط الدم وسرعة القلب.

2. **Succimer**: هو dimercaptosuccinic acid، وهو مشتق من Dimercaprol، ويتميز عنه بأنه فعال عن طريق الفم وأنه لا يرفع الضغط ولا يزيد سرعة القلب. قد يحدث ارتفاع في المستويات المصلية لإنزيمات الكبد خلال المعالجة. تمت الموافقة على استعمال الدواء لمعالجة الانسمام بالرصاص، وقد يكون فعالاً في خلب معادن أخرى أيضاً.

3. **Edetate calcium disodium**: يستعمل بشكل رئيسي لمعالجة الانسمام بالرصاص، وقد يستعمل في الانسمام بمعادن أخرى. إنه غير فعال عبر الفم ويعطى عادة بالطريق الوريدي أو العضلي. يجب استعمال ملح الكالسيوم ثنائي

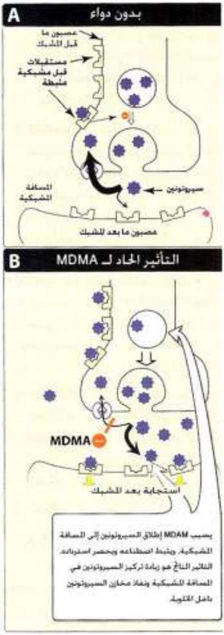
الصوديوم لـ EDTA وذلك لمنع خلب الكالسيوم ونصويه من الجسم. يمكن أن يسبب هذا الدواء أذية كلوية وهي عكوسة إذا ما أوقف الدواء.

٧. أدوية المصمم وأدوية الشارع

أدوية المصمم designer drugs هي مشتقات تركيبية لمواد تخضع للرقابة الفيدرالية، يتم صنعها بشكل مخالف للقانون في مخابر سرية بإدخال تغيير ضئيل على البنية الجزيئية لأدوية موجودة وذلك بهدف الاستعمال غير المشروع. ومعظم هذه المواد لها مفعول نفسي وتسبب اضطرابات بصرية، ولكنها ليست مهلسات حقيقية مثل Lysergic acid diethylamide - LSD.

A. Methylenedioxymethamphetamine

معظم أدوية المصممين التي في الشارع اليوم هي من مشابهات الأمفيتامين. methylenedioxymethamphetamine (MDMA) هو من أكثر تلك الأدوية شيوعاً، ويعرف باسم Ecstasy. وهو منبه مركزي وله تأثير المخدرات. استعماله شائع عند الذين يحضرون الحفلات الصاخبة في الليل المتأخر ونوادي الرقص وحفلات الروك.



يسبب MDAM إطلاق السيروتونين إلى المسافة الشبكية، ويثبط اصطناعه ويحصر استرداده. التأثير الناتج هو زيادة تركيز السيروتونين في المسافة الشبكية ونفاد مخازن السيروتونين داخل الخلوية.

الشكل 9.43
الآلية المفترضة لتأثير MDMA.

1. **آليـة التأثـير:** التأثير الرئيسي لـ MDMA هو على العصبونات التي تركب وتحرر الناقل العصبي السيروتونين. يسبب MDMA تحرر السيروتونين إلى المسافة المشبكية ويثبط تركيبه ويحصر استرداده (الشكل 9-43)، وحصيلة ذلك هي زيادة السيروتونين في المسافة المشبكية ونضوبه في المخازن داخل الخلوية. السيروتونين ينظم المزاج والشهية وحرارة الجسم. ولذلك فإن متعاطي MDMA سيعانون من تأثيرات سيروتونينية أكثر من الدوبامينية (سمية الأمفيتامينات، ص 121). تبدأ تأثيرات MDMA بالظهور خلال الساعة الأولى بعد تناول جرعة فموية ويستمر عادة 3-6 ساعات.

2. **التظاهرات السريرية:**

a. **القلبية الرئوية:** تتضمن تسرع القلب والزلة التنفسية وارتفاع الضغط والتشنج الوعائي وارتفاع الضغط الرئوي واللانظميات والداء الصمامي واحتشاء القلب.

b. **العصبيـة:** توسع الحدقة، رأرأة، رعشة الرأس، فرط الحرارة، خلل جنسي، اختلاجات، احتشاء دماغي، تضوب الدوبامين والسيروتونين في المشبك مما قد يؤدي إلى تخرب العصبون بشكل غير عكوس، وملازمة السيروتونين وخاصة عند المشاركة مع أدوية سيروتونينية أخرى.

c. **النفسيـة:** يصف معظم معاقري الـ Ecstasy شعوراً من الرفاهية والتفاعل الاجتماعي وشعوراً بالتعاطف والحبور والهياج والإهلاسات البصرية واللمسية وأحياناً قلق. تؤدي المعاقرة المزمنة إلى أعراض الذهان (من التأثيرات الدوبامينية) وسلوكاً وسواسياً قهرياً.

d. **العضلية الهيكلية:** تتضمن الأعراض والعلامات الشائعة حركات طحن في الأسنان وإحكام إغلاق الفم وزيادة النشاط العضلي الذي يؤدي إلى التشنج وانحلال العضلات المخططة.

e. **تظاهرات اخرى**: التجفاف وفرط سكر الدم شائعان وكذلك الحماض الاستقلابي مع الاستعمال المزمن وفرط الجرعة. إن نقص صوديوم الدم ذو أهمية سريرية لأن كلاً من تمديد الحجم الناجم عن زيادة تناول الماء، وزيادة الإدرار الناجمة عن تثبيط الهرمون المضاد للإدرار، قد يؤهبان لنقص الصوديوم مما يؤهب لحدوث الاختلاجات والوذمة الدماغية.

3. **المعالجة**: إن علاج التناول المعزول لـ MDMA هو علاج داعم. يعالج نقص الصوديوم اللاعرضي المحرض ب MDMA بتحديد تناول السوائل. يمكن أن يعالج ارتفاع الضغط المعند بنيتروبروسايد أو فينتولامين. يعالج فرط الحرارة بالتبريج الخارجي الهجومي بالماء المثلج والرذاذ والمراوح. يعالج كل من القلق والهياج والاختلاجات بالديازيبام.

(GHB) γ-Hydrocybutyric acid .B

أصبحت هذه المادة منتشرة بشكل واسع في نوادي الرقص الصاخب كمادة للمعاقرة بسبب قدرتها على إحداث حالة الحبور بسرعة. الانسمام السريع والفعال والتأثير المنسي له قد جعله دواء مرغوباً لدى مجرمي الاعتداء الجنسي. ويؤخذ عادة عبر الفم ويمتص بسرعة وبشكل فعال عبر السبيل الهضمي، ويبدأ تأثيره بسرعة كبيرة، حيث يتم الشعور به في غضون 15 دقيقة ويبلغ الذروة بين 120-40 دقيقة.

1. **آلية التأثير**: إن أفعال GHB الخارجي يتواسطها بشكل رئيسي مستقبل $GABA_B$. الجرعات الضئيلة من الدواء تنبه تركيب الدوبامين ولكنها تثبط إطلاقه مما يؤدي إلى تراكم الدوبامين في النهاية العصبية. وبالجرعات العالية يتم تحريض إطلاق الدوبامين. لهذه المادة تأثيرات أخرى يتواسطها جهاز الأفيون الداخلي مما يفسر الخصائص المولدة للحبور.

2. المظاهر السريرية

a. **القلبية الوعائية**: الاستعمال المزمن لـ GHB قد يسبب مضاعفات قلبية رئوية كنقص الأكسجة وبطء القلب وهبوط الضغط وبطء التنفس واللانظميات.

b. **الجملة العصبية المركزية**: تتضمن الحبور في الجرعات المنخفضة والنوم العميق في الجرعات المعتدلة والسبات في الجرعات العالية. التأثيرات المنسية وفقدان التثبيط الجنسي يجعلان هذه المادة شائعة عند مرتكبي الاعتداء الجنسي. من الشائع أيضاً حدوث الإهلاسات والهياج (خاصة عند الاستثارة) والاختلاجات والرمع العضلي وتلعثم الكلام.

c. **النفسية**: معظم المعاقرين يصفون حالة من (الزهزهة) والحبور والتفاعل الاجتماعي والتعاطف.

d. **اخرى**: تتضمن التظاهرات الفيزيولوجية الأخرى الإلعاب والإقياء وهبوط الحرارة.

3. **المعالجة**: إن معالجة التناول المعزول لـ GHB هي معالجة داعمة. أما عند المرضى الذين لديهم تثبيط في الجملة العصبية المركزية بسبب فرط الجرعة فمن الضروري إجراء تنبيب من أجل حماية الطرق الهوائية وذلك نظراً لكثرة حدوث الإقياء. أما بطء القلب الذي لا يستجيب على التنبيه فيجب أن يعالج بالأتروبين. وأما في معالجة متلازمة السحب الشديدة فقد استعمل Pentobarbital بنجاح.

أسئلة للدراسة

اختر الجواب الأفضل

1.43. طفل ذكر عمره ثلاث سنوات أحضر إلى قسم الإسعاف، وتقول والدته بأنه يبكي بشكل مستمر ولا يريد أن يلعب أو يأكل في الأيام القليلة الماضية، وأنه حركات أمعائه لم تكن منتظمة، حيث يعاني من إمساك في معظم الوقت وأحياناً يحدث إسهال وكثيراً ما يشتكي من ألم البطن. الطفل الآن ذو وعي مضطرب، ومن الصعب إيقاظه. الطبيب يستبعد وجود خمج وأسباب طبية أخرى. وعند الاستجواب قالت الأم أن منزلها في حي قديم ولم يخضع لتجديد أو إعادة طلاء منذ أربعينات القرن الماضي وأن الطلاء يتفتت حول النوافذ والأبواب. الطفل يتنفس لوحده ويتبول بشكل طبيعي. أي من السموم التالية تتوقع أن يسبب تلك التأثيرات الشديدة لدى هذا الطفل؟

A. الزئبق.
B. الرصاص.
C. الكادميوم.
D. غير ذلك.

الجواب الصحيح: B. التسمم بالرصاص أمر شائع بين الأطفال في المنازل القديمة التي تم طلاؤها قبل أن تتم إزالة الرصاص من الطلاءات. يمكن للأطفال في أول مشيتهم أن يبتلعوا بسهولة فتات الطلاء الحاوي على الرصاص. وإن المستويات العالية من الرصاص يمكن أن تحدث العلامات والأعراض التي ذكرت في السؤال إضافة إلى اضطراب التناسق والتخليط والصداع والصبات والإمساك والتشنجات المعوية وفقر الدم. الموت نادر الحدوث إذا تم تطبيق المعالجة الحالية. Succimer هو خالب جيد للرصاص. الزئبق أمر مستبعد عند هذه الفئة العمرية. الزئبق العنصري غير مؤذي عند بلعه. والأطفال في هذا العمر غير معرضين لأملاح الزئبق المهنية (كلور الزئبق) ولا للزئبق العضوي (كالموجود في thimerosal). الزئبق أيضاً علامات وأعراض كاضطرابات الحركة والرجفة. التسمم بالكادميوم ينجم عن تناول الطعام الملوث ويسبب أذية كلوية ورئوية. وكلاهما غير موجود عند هذا الطفل.

2.43. صانع ساعات جيب، عمره 41 عاماً أحضر إلى قسم الإسعاف بعد أن وجده مساعده فاقداً للوعي على أرض ورشته. ويقول مساعده أن المريض اشتكى من إحساس بالبرد في الثامنة صباحاً (حيث كانت التدفئة المركزية معطلة، وكانت الحرارة الخارجية 34°F) وأنه منذ الظهيرة كان يشتكي من صداع ونعاس وتخليط وغثيان. لاحظ الطبيب أن شفتاه وأسرّة أظافره حمراء كالكرز. أي مما يلي هو السم الأكثر احتمالاً لأن يسبب هذه العلامات والأعراض؟

A. أسبستوس.
B. سيانيد.
C. كلوروفورم.
D. أحادي أوكسيد الكربون.

الجواب الصحيح: D. بالرغم من أن صانعي الساعات والمهن الأخرى الذين يستخدمون الطلاء الكهربائي معرضون بشكل أكبر للسيانيد بسبب الكثير من حمامات الطلاء التي تستعمل فيها مركبات السيانيد (مثلاً سيانيد البوتاسيوم) فإن هذا المريض يبدي علامات كلاسيكية للتسمم بأحادي أوكسيد الكربون كالشفتين وأسرة الأظافر الحمراء كالكرز والصداع والتخليط والغثيان والنعاس ثم فقدان الوعي. تساعد القصة المرضية أيضاً على الاعتقاد بأن هذا الشخص قد يكون يستعمل موقد Sterno أو مسخّن للجو ليبقى دافئاً وهذا يتماشى مع القصة. أما الانسمام بالأسبستوس فإن أول تظاهرة له هي سرطان الرئة أو الميزوثيليوما. الجرعات المنخفضة من السيانيد في تلك البيئة المهنية قد تتظاهر بفقدان الوعي وصداع وتخليط. ولكن الانسمام بالسيانيد يتضمن أيضاً الإحساس بالدوار والطيش في المراحل الأولى، وصعوبة في التنفس وجلداً زهري اللون (ليس فقط الشفتان والأظافر) ثم تتطور لاحقاً إلى سبات عميق وموت. الكلوروفورم يمكن أن يسبب الدوخة والتعب وفقدان الوعي، ولكنه لا يسبب شفتين وأسرة أظافر حمراء كالكرز.

أسئلة للدراسة (تتمة)

اختر الجواب الأفضل

3.43. عامل مهاجر عمره 50 عاماً، أتى إلى قسم الإسعاف من الحقل الذي يعمل فيه ويشتكي من إسهال ودماع وغثيان وإقياء وتعرق. لاحظ الطبيب أنه يبدو قلقاً بشكل عام وتظهر تحزمات ناعمة في عضلات أعلى الصدر إضافة إلى حدقات دبوسية. أي ترياق مما يلي يجب أن يتناوله أولاً؟

A. N-Acetylcycteine.

B. نترات الصوديوم.

C. Edetate calcium disodium.

D. أتروبين.

الجواب الصحيح: D. الأتروبين مناسب عند هذا المريض الذي يعاني من أعراض تتماشى مع التسمم بالفوسفات العضوي (مبيد حشري). الاختصار SLUDGE والذي يتألف من إلعاب Salivation ودماع Lacrimation و تبول Urination وتعرق Diaphoresis والإسهال الحركي الهضمي Gastrointestinal motility diarrhea والإقياء Emesis يساعد على تذكر الأعراض والعلامات للسمية الكولينيرجية. إن إعطاء ترياق مضاد للكولين كالأتروبين سيسيطر على هذه الأعراض الموسكارينية. يمكن أن يستعمل الدرياق pralidoxime لمعالجة الأعراض النيكوتينية كالتحزمات (ارتعاش بصيب العضلات اللاإرادية). N-Acetylcycteine هو درياق لفرط جرعة الأسيتامينوفين ويعمل كمانح لجذر السلفهيدريل. نيترات الصوديوم هي واحدة من مجموعة الدرياقات المستخدمة ضد السيانيد (أمثل نيترات الصوديوم، وثيوسلفات الصوديوم). Edetate calcium disodium هو دواء خالب للمعادن الثقيلة كالرصاص.

4.43. فتاة عمرها 4 عاماً أحضرت إلى قسم الإسعاف ومعها ملاحظة مكتوبة تقول (كانت تتناول ecstasy في حفل وفقدت الوعي). المريضة لا تزال فاقدة للوعي، وسرعة القلب لديها 140 نبضة في الثانية والحرارة 103.5°F وضغط الدم 40/85 ملمز وإشباع الأوكسيجين 86 بالمئة في هواء الغرفة والحدقتان دبوسيتان مع غياب أصوات الأمعاء وتعرق غزير. أي مما يلي ليس من التظاهرات السريرية لمريض الـ ecstasy؟

A. تسرع القلب.

B. فرط الحرارة.

C. الحدقة الدبوسية.

D. التعرق.

الجواب الصحيح: C. إن تسرع القلب وفرط الحرارة والتعرق وغياب الوعي هي علامات نموذجية لفرط جرعة الـ ecstasy. إن الحدقات الدبوسية وغياب أصوات الامعاء وانخفاض إشباع الأوكسيجين التثبط تنفسي) وانخفاض الضغط هي مؤشرات لفرط جرعة الأفيونات. المريضة تعاني غالباً من فرط جرعة أدوية متعددة.

5.43. شاب عمره 23 عاماً أحضر إلى قسم الإسعاف فاقداً للوعي مع صديقته التي أخبرت الطبيب بأنهما كانا في نادي للرقص وأن أحداً أعطاهما ما يشبه الماء في الزجاجة. صديقها شرب ربع الزجاجة ثم انهار فجأة. حالياً هو ناقص الأكسجة ونظمه القلبي بطيء وضغطه منخفض وتنفسه بطيء ولديه تغيرات تخطيطية. قالت الفتاة بأنهما لا يعاقران المخدرات وأنهم ذهبوا فقط من أجل الموسيقا. فحص الأفيون والماريجوانا والميثادون والبنزوديازيبينات والباربيتورات و PCP والأمفيتامينات والكوكاين في البول سلبي. الطبيب يشك في الانسمام بـ GHB. يؤدي تناول GHB إلى أي مما يلي؟

A. تسرع القلب.

B. فرط الحرارة.

C. ارتفاع الضغط.

D. التثبيط التنفسي.

الجواب الصحيح: D. التثبيط التنفسي يترافق مع تناول GHB. هذا المريض لديه أعراض تترافق مع الانسمام بـ GHB. الخيارات A و B و C جميعها يترافق مع فرط جرعة الـ ecstasy.

ملحق

I. المواد الخاضعة للرقابة

المـواد الخاضعـة للرقابـة هي صنف خاص من الأدوية الموصوفة. وعلى سـبيل التنظيـم فقد صنفت المواد الخاضعـة للرقابة إلى خمس مجموعات أو جداول بناء على 1) ما إذا كانت مقبولة في الاسـتعمال الطبي؛ 2) الاحتمال النسـبي لحدوث المعاقرة (الإدمان)؛ 3) درجة الاعتماد التي قد تكون ناجمة عن معاقرة الدواء. في الأصل، كان يقصد بالمواد الخاضعة للرقابة الأدوية المخدرة حصرياً، ومن هنا فإن مصطلح المخدرات narcotics مصطلح شائع. وعلى مدى السنوات توسع تصنيف هذه المواد ليشمل أدوية خطيرة أخرى كما هو معرف من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية. لمزيد من المعلومات انظر:

http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/schedules.htm

A. تعريف جداول الأمواد الخاضعة للرقابة

1. **الجدول I (CI)**: الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال عالٍ للمعاقرة، أو
- ليس له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، أو
- ليس له استعمال آمن مقبول تحت إشراف طبي.

أمثلة: هيروين، ماريجوانا، و host of designer-drug

2. **الجدول II (CII)**: الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال عال للمعاقرة،
- له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، أو
- له حالياً استعمال علاجي مقبول ولكن مع قيود شديدة، و
- معاقرته قد تؤدي إلى اعتماد نفسي أو فيزيائي شديد

أمثلة: مورفين، أوكسيكودون، هيدرومورفون، ميبيردين، كوديين، ستيروئيدات ابتنائية

3. **الجدول III (CIII)**: الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاقرة أقل من الجدولين I و II،
- له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
- معاقرته قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي معتدل أو ضئيل أو اعتماد نفسي عال

أمثلة: هيدروكودون، كوديين وغيره بالمشاركة مع أدوية أخرى

4. **الجدول IV (CIV)**: الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاقرة أقل من الجدول III،
- له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
- معاقرته قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي محدود أو اعتماد نفسي أقل من الجدول III

أمثلة: بنزوديازيبينات (Ativan ، Valium، إلخ)، مركبات البروبوكسيفين

5. **الجدول V (CV)**: الدواء أو مادة أخرى:

- له احتمال للمعاقرة أقل من الجدول IV،
- له حالياً استعمال علاجي مقبول في الولايات المتحدة، و
- معاقرته قد تؤدي إلى اعتماد فيزيائي محدود أو اعتماد نفسي أقل من الجدول IV

أمثلة: مركبات الـ **diphenoxylate**، الشراب المضاد للسعال

II. التصنيف الحملي

التصنيف الحملي لدواء ما هو تقييم خطر إصابة الجنين به إذا استعمل حسب التعليمات من قبل الأم خلال الحمل، ولا يتضمن الأخطار التي تسببها الأدوية أو مستقلباتها عند وجودها في حليب الإرضاع.

التصنيف الحملي A

أجري قدر كاف من الدراسات ذات الشاهد ولم تثبت وجود اختطار على الجنين في الثلث الأول من الحمل (وليس هناك دليل على الاختطار في الثلث الأخير).

التصنيف الحملي B

الدراسات التكاثرية عند الحيوانات فشلت في إثبات وجود خطر على الجنين، ولم تُظهر دراسات كافية ذات شاهد عند النساء الحوامل أو دراسات على الحيوانات أي تأثير ضائر. ولكن الدراسات الكافية ذات الشاهد عن النساء الحوامل قد فشلت في إثبات الاختطار عند الجنين في أي من مراحل الحمل.

التصنيف الحملي C

الدراسات التكاثرية عند الحيوانات قد أظهرت تأثيراً ضائراً على الجنين، ولم تجر دراسات كافية ذات شاهد عند الإنسان، ولكن الفوائد المحتملة قد تبرر استعمال الدواء عند النساء الحوامل بالرغم من الأخطار المحتملة.

التصنيف الحملي D

هناك دليل إيجابي على الخطورة عند الجنين البشري وذلك اعتماداً على معطيات الارتكاسات الضائرة من الاستقصاءات أو الخبرة التسويقية أو الدراسات عند البشر، ولكن الفوائد المحتملة قد تبرر استعمال الدواء عند النساء الحوامل بالرغم من الأخطار المحتملة.

التصنيف الحملي X

الدراسات عند الحيوانات أو البشر أثبتت حدوث شذوذات جنينية و/أو أن هناك دليلاً إيجابياً للخطورة على الجنين البشري وذلك اعتماداً على معطيات الارتكاسات الضائرة من الاستقصاءات أو الخبرة التسويقية. كما أن الأخطار المرافقة لاستعمال الدواء عند النساء الحوامل تفوق الفوائد المحتملة بشكل واضح.

Information contained in this

Index

Note: Page numbers followed by the letter "f" indicate figures. Trade names of drugs are shown in CAPITAL LETTERS and generic names of drugs are set in *italics*. Page numbers in **bold** indicate the location of main discussion of drugs.

A

Abacavir (ABC), **449**
Abatacept, **514**
Abciximab, **234,** 234f
ABILIFY. *See Aripiprazole*
Abortifacients, 304, 519, 520f
Absence seizure, 173
Absorption of drugs, 4–7
  effect of pH, 5–6, 5f, 6f
  gastrointestinal, 4–5, 4f
  physical factors influencing, 6–7
Acamprosate, **114**
Acarbose, **295**
ACCOLATE. *See Zafirlukast*
ACCUPRIL. *See Quinapril*
Acebutolol, **89, 89–90**
Acetaminophen, **509–510,** 510f, 535
Acetazolamide, 50, **271–272,** 271f
Acetic acid derivatives, 507
Acetylation, *isoniazid* and, 401, 401f
Acetylcholine, 27, **47–48**
  in autonomic nervous system, 40–41
  binding to receptor, 45
  degradation, 45–46
  release, 44–45, 45f
  signal transduction mechanisms, 46
  storage in vesicles, 44
  synthesis, 43, 45f
Acetylcholinesterase, reactivation, 52, 52f
Acetylcholinesterase inhibitors, 102–103, 103f
N-Acetylcysteine, 535
Acid secretory system, 262–263, 263f
ACIPHEX. *See Rabeprazole*
ACTH. *See Corticotropin*
Actinomycin D, **469–470,** 470f
Action potential, cardiac, 184, 185f
ACTIQ. *See Fentanyl*
Active transport, 4f, 5
ACTONEL. *See Risedronate*
ACTOS. *See Pioglitazone*
Acyclovir, **442–443,** 442f, 443f
ADALAT. *See Nifedipine*
Adalimumab, **513–514**
ADDERALL XR. *See Amphetamine*
Adefovir, **441**
ADENOCARD. *See Adenosine*
ADENOSCAN. *See Adenosine*
Adenosine, 207
Adenosine monophosphate, cyclic, 27
Adenosine triphosphate, as co-transmitter, 44
Adenylyl cyclase system, 41f, 42
ADIPEX-P. *See Phentermine*
Adrenal hormones
  corticosteroids, 311–316. *See also* Corticosteroids
  inhibitors of adrenocorticoid biosynthesis, 316–317
  overview, 311, 311f
Adrenal hyperplasia, congenital, 314
ADRENALIN. *See Epinephrine*
Adrenergic agonists, 65–82
  α-, 326–327
  adverse effects, 79f
  β_2-, 320–321, 321f, 322, 325
  β-, 193, 194f
  bronchodilation effects, 77f
  characteristics, 70–71, 70f, 71f
  direct-acting, 71–78
  indirect-acting, 71, 78–79
  mechanisms of action, 71, 71f
  overview, 65, 65f
  sites of actions, 66f
  substitutions on amine nitrogen, 71
  summary, 80f–81f
Adrenergic antagonists, 83–92
  affecting neurotransmitter release or uptake, 90–91
  α-, 83–85, 84f–85f
  α- and β-, 90
  β-. *See* β-Blockers
  overview, 83, 83f
Adrenergic drugs, centrally acting, for hypertension, 225–226
Adrenergic fibers, 41
Adrenergic neurons, 65–66, 67f
Adrenergic receptors (adrenoreceptors), 67–70, 68f–69f
  α_1 and α_2, 68
  β, 69, 74
  desensitization, 70
  distribution, 69
  effects mediated by, 69, 69f
Adrenocorticoid biosynthesis inhibitors, 316–317
Adrenocorticotropic hormone (ACTH), 276–277, 277f
Adrenoreceptor-blocking agents
  α-, for hypertension, 225
  α- and β-, 225
ADRIAMYCIN. *See Doxorubicin*
Adsorbents, 338
ADVAIR. *See Fluticasone/salmeterol*
ADVIL. *See Ibuprofen*
Afferent neurons, 36
Affinity, 31
AFRIN. *See Oxymetazoline*
AGENERASE. *See Amprenavir*

AGGRASTAT. *See Tirofiban*
AGGRENOX. *See Dipyridamole/aspirin*
Agonists, 31–32
  partial, 32–33, 32f
Albendazole, 432f, **435–436**
ALBENZA. *See Albendazole*
Albumin, binding capacity, 9, 12–13, 12f
Albuterol, 2, 29, 72, **77–78,** 321, 325
Alcohols, toxic, 531, 531f
ALDACTONE. *See Spironolactone*
ALDOMET. *See Methyldopa*
Aldosterone, 313
Aldosterone antagonists, 270–271, 270f
Alemtuzumab, 481, **496**
Alendronate, **343–344,** 344f
ALEVE. *See Naproxen sodium*
Alfentanil, **166**
Alfuzosin, **84–85**
ALINIA. *See Nitazoxanide*
Aliskiren, 223
Alkylating agents, 472–475
ALLEGRA. *See Fexofenadine*
Allergic rhinitis, 319, 326–327, 327f
Allergy
  chemotherapy, 315, 522
  histamine in, 521
ALLI. *See Orlistat*
Allopurinol, 465, 465f, 516, **517**
Allosteric antagonists, 32, 32f
Almotriptan, **526**
Alprazolam, **107,** 110f, 337
ALTACE. *See Ramipril*
Alteplase, 242, **243–244,** 243f–244f
Aluminum hydroxide, 334, 338
ALUPENT. *See Metaproterenol*
Alveolar wash-in, 131
Alzheimer's disease, 102–103
Amantadine, **101–102, 438–439,** 438f, 439f
AMARYL. *See Glimepiride*
Ambenomium, **51**
AMBIEN. *See Zolpidem*
Amebiasis, 417–420, 418f
Amebicidal drugs, 418–420, 420f
  classification, 418, 418f
  luminal, 419–420
  mixed, 418–419, 419f
  systemic, 420
AMERGE. *See Naratriptan*
AMICAR. *See Aminocaproic acid*
AMIDATE. *See Etomidate*
Amikacin, **377,** 377f, **378**
Amiloride, 220, **271**
Amine theory, 141
γ-Aminobutyric acid (GABA), 105–106, 107f
γ-Aminobutyric acid (GABA) receptor, 27
Aminocaproic acid, 244, **245**
Aminoglutethimide, **317, 479**
Aminoglycosides, 61
  adverse effects, 378–379, 378f
  antibacterial spectrum, 377, 377f
  mechanism of action, 376f, 377
  pharmacokinetics, 378, 378f
  resistance, 378
Amiodarone, **205**
Amitriptyline, 15, **145–147,** 527f
Amlodipine, 16, 213, 223, 225
Amobarbital, **111–112**
Amoxapine, **146–147**
Amoxicillin, 330, **362,** 363
Amoxicillin/clavulanate, 363, 370f
AMOXIL. *See Amoxicillin*
Amphetamine, 70, 70f, **78, 121–123,** 122f, 123f
Amphotericin B, 4, 352, **407–409,** 411–412
  adverse effects, 409, 409f
  antifungal spectrum, 408
  with *flucytosine,* 410, 410f
  liposomal, 408, 409f
  mechanism of action, 408, 408f
  pharmacokinetics, 408, 408f, 409f
  resistance, 408
Ampicillin, 353, 354f, 361, **362,** 362f, 364
Ampicillin/clavulanate, 362
Ampicillin/sulbactam, 362, 363
Amplification of ligand-receptor signal, 29
Amrinone, **194**
Amyl nitrite, **210–211,** 536
Amylin analog, synthetic, 290–291
Amyotrophic lateral sclerosis, 103
AMYTAL. *See Amobarbital*
Anabolic steroids, 308
ANAFRANIL. *See Clomipramine*
Anakinra, 512, **514**
Analgesics
  NSAIDs, 502
  opioids. *See* Opioid analgesics
Anaphylaxis, histamine in, 521
ANAPROX. *See Naproxen sodium*
Anastrozole, **479–480**
ANCEF. *See Cefazolin*
Androgenic steroids, 308
Androgens, 307–309, 307f–309f
Androstenedione, 307
Anemia, 245–247, 246f
Anesthesia, 127–140
  adjuncts, 128, 128f
  advantages and disadvantages, 138f
  induction, 129
  inhaled agents, 130–135, 130f–133, 136f
  intravenous agents, 135, 137–139, 137f
  local, 139, 139f
  maintenance, 129
  overview, 127, 127f
  patient selection factors, 127–128
  recovery, 129
  stages, 129–130, 130f
  surgical, 130
Angina pectoris
  drug therapy, 209–214. *See also* Antianginal drugs
  overview, 209
  types, 209–210, 212f
Angiotensin-converting enzyme (ACE), 216, 217f
Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors
  for heart failure, 188–189, 188f, 189f
  for hypertension, 221–222, 222f
Angiotensin II, 216, 217f
Angiotensin-receptor blockers, 189, 222
Anidulafungin, **414**
Anistreplase, **244**
Anorexiants, 345
ANSAID. *See Flurbiprofen*
Antacids, 25, 334–335
Antagonism, functional (physiologic), 32
Antagonists, 32, 32f
Anthelmintic drugs, 431–436
  for cestodes, 434–436, 435f
  for nematodes, 431–432, 432f
  overview, 431, 431f, 432f
  for trematodes, 432, 434, 434f
Anthracyclines, 470–471, 471f
Anthrax, 389f
Anti-Alzheimer drugs, 102–103
Anti-inflammatory drugs, 499–518
  acetaminophen, 509–510, 510f
  glucocorticoids, 314–315
  for gout, 515–517, 515f, 517f
  nonsteroidal, 501–509. *See also* Nonsteroidal anti-inflammatory

  - drugs (NSAIDs)
  - overview, 499, 499f–500f
  - prostaglandins and, 500–501, 500f, 501f
  - for rheumatoid arthritis, 510–512, 511f, 512–515, 513f
- Anti-Parkinson drugs, 94f, 96–102
- Antianginal drugs, 209–214
  - β-adrenergic antagonists, 211
  - calcium channel blockers, 212–213
  - with concomitant disease, 213f
  - organic nitrates, 210–211, 210f, 211f
- Antiarrhythmics, 197–208
  - actions, 200f
  - class I, 200–204
  - class IA, 201–202, 201f
  - class IB, 203, 203f
  - class IC, 203–204, 204f
  - class II, 204
  - class III, 204–206, 205f
  - class IV, 206–207, 207f
  - effects on automaticity, 199
  - effects on impulse conduction, 199
  - overview, 197f, 198f, 199–200
  - use-dependence, 200–201
- Antibiotics. *See* Antimicrobial drugs
- Antibodies
  - anticancer therapy, 481–483
  - conventions for naming, 494, 495f
  - immunosuppressive therapy, 494–496
- Anticancer drugs, 457–488
  - alkylating agents, 472–475
  - antibiotics, 469–472
  - antimetabolites, 461–469
  - cell-cycle specificity, 458, 459f
  - combinations, 459–460
  - interferons, **487**
  - mechanism of action, 457, 458f
  - microtubule inhibitors, 476–477
  - miscellaneous agents, 483–488
  - monoclonal antibodies, 481–483
  - multidrug resistance, 460–461, 461f
  - overview, 457, 457f
  - platinum coordination complexes, 483–484
  - resistance, 460
  - steroid hormones and antagonists, 477–481, 478f
  - toxicity, 461, 461f
  - treatment regimens and scheduling, 458–460, 459f
  - treatment strategies, 457–458, 459f, 460f
  - tumor growth rate and, 458, 460f
  - tumors induced by, 461
- Anticholinergic agents. *See* Cholinergic antagonists
- Anticoagulants, 236–242
  - coumarin, 240–242, 240f, 242f
  - thrombin inhibitors, 236–240, 236f–239f
- Anticonvulsants. *See* Antiepileptic drugs
- Antidepressants, 141–150
  - anxiolytic properties, 110
  - atypical, 145
  - mechanism of action, 141, 142f
  - monoamine oxidase inhibitors, 147–149, 148f
  - onset of action, 143f
  - overview, 141, 141f
  - receptor specificity, 143f
  - selective serotonin reuptake inhibitors, 142–144, 144f
  - serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, 144–145, 145f
  - side effects, 149f
  - tricyclic, 50, 145–147, 146f–147f
- Antidiabetic agents. *See* Hypoglycemic agents
- Antidiarrheals, 338, 339f
- Antidotes, 535–536, 535f
- Antiemetics
  - for chemotherapy-induced emesis, 335f–337f, 336–338
  - preanesthesia, 128, 128f
- Antiepileptic drugs, 175–180
  - adverse effects, 176f
  - indications, 174f–175f
  - mechanism of action, 173f
  - metabolism, 177f
  - summary, 171f, 181f
- Antiestrogen agents, 478–479, 478f, 479f
- Antifungal drugs, 407–416
  - oral, 407–414
  - overview, 407, 407f
  - topical, 414–415
- Antihistamines, 521–524
  - actions, 522
  - adverse effects, 523–524, 523f, 524f
  - for allergic rhinitis, 326
  - pharmacokinetics, 522–523, 523f
  - preanesthesia, 128, 128f
  - sedating properties, 114, 523
  - therapeutic uses, 522, 522f
- Antihyperlipidemic drugs, 249–260
  - actions, 259f
  - bile acid–binding resins, 257–258, 258f
  - cholesterol absorption inhibitors, 258
  - combination therapy, 258–259, 259f
  - fibrates, 256–257, 257f
  - HMG-CoA reductase inhibitors, 253–255, 254f, 255f
  - *niacin* (*nicotinic acid*), 255–256, 256f
- Antihypertensive drugs, 215–228
  - α-adrenoreceptor-blocking agents, 225
  - angiotensin-receptor blockers, 222
  - β-blockers, 220–221, 220f, 221f
  - calcium channel blockers, 223–225, 223f–225f
  - centrally acting adrenergic, 225–226
  - compliance, 218
  - diuretics, 219–220, 219f, 264
  - for hypertensive emergency, 226–227, 227f
  - renin inhibitors, 223
  - treatment strategies, 216–218, 218f
  - vasodilators, 226
- Antimalarial agents, 422–425, 422f–425f
- Antimanic drugs, 149
- Antimetabolites, 461–469, 493–494
- Antimicrobial drugs, 347–358
  - bacterial identification, 347–348, 348f
  - for bacterial infections, 353, 353f
  - blood-brain barrier, 349–350, 349f, 350f
  - chemotherapeutic spectra, 353–354, 354f
  - classification, 357, 357f
  - combinations, 354
  - complications, 356–357
  - cost, 351–352, 352f
  - dosing, 352–353
  - empiric, 348
  - fetal risk, 351, 351f
  - patient factors, 350–351, 351f
  - for peptic ulcer disease, 329–330, 330f
  - prophylactic, 356, 356f
  - resistance, 354–356, 355f
  - route of administration, 352
  - safety of agent, 351

  sites of actions, 357, 357f
  susceptibility testing, 348–349, 349f
Antimotility agents, 338
Antimuscarinic agents, 55–58, 56f–58f, 102, 334
Antimycobacterial agents, 399–406
  for leprosy, 405, 405f
  overview, 399, 399f
  for tuberculosis, 399–405
Antiplatelet drugs, 232–235, 232f–234f
Antiprogestin, 304
Antiprotozoal drugs, 417–430
  for amebiasis, 417–420, 420f
  for giardiasis, 429, 429f
  for leishmaniasis, 428
  for malaria, 420–425, 425f
  overview, 417, 417f
  for toxoplasmosis, 429
  for trypanosomiasis, 425–428
Antipsychotics. *See* Neuroleptics
Antiretroviral therapy, 446–455
  entry inhibitors, 454–455
  non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs), 449–450, 450f
  nucleoside/nucleotide analogues (reverse-transcriptase inhibitors, NRTIs), 446–449, 447f–449f
  overview, 446, 446f
  protease inhibitors, 451–454, 451f–453f, 455f
Antirheumatic agents. *See also* Anti-inflammatory drugs
  biologic, 512–515, 513f
  disease-modifying, 510–512, 511f
Antithrombin III, 236
Antithymocyte globulins, 495
Antituberculosis therapy, 399–405
  drug resistance strategies, 399–400, 400f
  first-line, 400–404, 404f
  fluoroquinolones, 405
  macrolides, 405
  second-line, 404–405
Antitumor antibiotics, 469–472
ANTIVERT. *See Meclizine*
Antiviral drugs, 437–456
  for hepatic viral infections, 440–442, 440f
  for herpesvirus infections, 442–446, 442f–444f
  for HIV infection. *See* Antiretroviral therapy
  overview, 437, 437f
  for respiratory viral infections, 437–440, 438f–440f
  summary, 445f
Anxiolytic and hypnotic agents, 105–116
ANZEMET. *See Dolasetron*
APIDRA. *See Glulisine Insulin*
Apomorphine, **101**
Apparent volume of distribution, 10–12, 10f, 11f
Aprepitant, **337**
APRESOLINE. *See Hydralazine*
Aprotinin, **245**
APSAC. *See Anistreplase*
Arachidonic acid, 500
ARANESP. *See Darbepoetin*
Argatroban, **239–240**
ARALEN. *See chloroquine*
ARAVA. *See Leflunomide*
ARICEPT. *See Donepezil*
Aripiprazole, 33, **152–157,** 157f
ARISTOCORT. *See Triamcinolone*
Armodafinil, **122**
Aromatase inhibitors, 479–480
Aromatic hydrocarbons, 530–531
Arrhythmias
  causes, 197, 199
  drug-induced, 201
  drug therapy, 197–208. *See also* Antiarrhythmics
  overview, 197
  types, 198f
ARTANE. *See Trihexyphenidyl*
Artemisinin, **425**
Arterial thrombosis, 229
Asbestos, 535
Ascariasis, 433f
Ascites, 264
L-Asparaginase, **486–487,** 487f
Aspart insulin, **289,** 289f
Aspirin, **232–233,** 232f, 233f, **502–506**
  actions, 502–503, 503f, 504f
  adverse effects, 505–506
  drug interactions, 506, 506f
  mechanism of action, 502, 502f
  pharmacokinetics, 504–505, 505f
  therapeutic uses, 504
  toxicity, 505f, 506
Asthma
  adrenergic agonists, 321–322, 321f
  alternative drugs, 323–327
  cholinergic antagonists, 324
  corticosteroids, 321f, 322–323, 322f
  goals of therapy, 320
  overview, 319
  role of inflammation, 320, 320f
  role of phenotype, 320–321
ATACAND. *See Candesartan*
ATARAX. *See Hydroxyzine*
Atazanavir (ATV), **454**
Atenolol, 33, **89,** 211, 220
ATIVAN. *See Lorazepam*
Atomoxetine, **122**
Atorvastatin, **253–255,** 255f
Atracurium, 2, **61**
Atrial arrhythmias, 198f
Atropine, 48, 49, 50, 51, **55–58,** 56f–57f, 74, 538
  actions, 49f, 55–57
  adverse effects, 57–58
  as antidote, 535
  pharmacokinetics, 57
  therapeutic uses, 57
ATROVENT. *See Ipratropium*
AUGMENTIN. *See Amoxicillin/clavulanate*
Auranofin, **512**
Autacoids, 519–528
  antihistamines, 521–524, 522f–524f
  histamine, 520–521, 520f, 521f
  histamine H_2 receptor antagonists, 524
  migraine headache and, 524–526, 525f, 527f
  overview, 519, 519f
  prostaglandins, 519–520, 520f
Autolysins, 360
Automaticity, abnormalities, 199
Autonomic nervous system, 35–42
  anatomy, 36–37, 36f
  emotions and, 38
  innervation, 38–39
  neurotransmission, 39–41, 40f
  reflex arcs, 38, 39f
  second messengers, 41–42, 41f
AVALIDE. *See Irbesartan/hydrochlorothiazide*
AVANDIA. *See Rosiglitazone maleate*
AVAPRO. *See Irbesartan*
AVELOX. *See Moxifloxacin*
AVINZA. *See Morphine*
AXERT. *See Almotriptan*
AXID. *See Nizatidine*
AZACTAM. *See Aztreonam*
Azathioprine, 464, **493**
AZILECT. *See Rasagiline*
Azithromycin, **379–382,** 380f, 381f, 405

- AZMACORT. *See Triamcinolone*
- Azoles
  - oral, 410–413, 413f
  - topical, 415
- *Aztreonam*, **369**
- AZULFIDINE. *See Sulfasalazine*

B

- BICILLIN LA. *See Benzathine penicillin G*
- *Bacitracin*, 369
- *Baclofen*, 60, 106
- Bacterial infections, agents used in, 353, 353f. *See also* Antimicrobial drugs
- Bacteriostatic drugs, versus bactericidal drugs, 348–349, 349f
- BACTRIM. *See Trimethoprim/sulfamethoxazole*
- BACTROBAN. *See Mupirocin*
- Barbiturates, 111–112, 111f–112f, 115f
  - intravenous anesthesia, 135, 137, 137f
  - preanesthesia, 128, 128f
- Baroreceptor reflex arc, 38, 39f
- Baroreceptors, blood pressure, 216, 217f
- Base secretory system, 262–263, 263f
- *Basiliximab*, **496**
- *Beclomethasone*, 315, 327
- BECONASE AQ. *See Beclomethasone*
- BENADRYL. *See Diphenhydramine*
- Benign prostatic hyperplasia (BPH), 309f
- BENTYL. *See Dicyclomine*
- Benzamides, substituted, 337
- *Benzathine penicillin G*, **363**
- Benzene, 531
- *Benznidazole*, **428**
- Benzodiazepine antagonist, 110
- Benzodiazepine receptors, 105–106, 107f
- Benzodiazepines, 27, 105–110
  - actions, 106
  - advantages and disadvantages, 115f
  - adverse effects, 109–110
  - antiemetic properties, 337
  - antiepileptic properties, 176
  - antimanic effects, 149
  - dependence, 109, 109f
  - duration of action, 108f, 109
  - intravenous anesthesia, 137
  - lethal dose, 106f
  - mechanism of action, 105–106, 107f
  - pharmacokinetics, 109
  - preanesthesia, 128, 128f
  - therapeutic uses, 106–108
- Benzothiazepines, 223
- *Benztropine*, **102,** 155
- β-Blockers, 86–90, 86f–91f
  - for angina, 211
  - for arrhythmias, 204
  - for heart failure, 189–190, 190f
  - for hypertension, 220–221, 220f, 221f
- β-Lactamase inhibitors, 369, 370f
- β-Lactams, 360–369, 360f
- *Betamethasone*, 314f
- BETAPACE. *See Sotalol*
- *Bethanechol*, **48–49**
- *Bevacizumab*, **483**
- BIAXIN. *See Clarithromycin*
- *Bicalutamide*, 309, 480f, **481**
- *Bicarbonate. See Sodium bicarbonate*
- Biguanides, 293
- Bile acid–binding resins, 257–258, 258f
- Binding
  - drug-protein, 9, 12–13, 12f, 350
  - drug-receptor, 31, 31f
- Bioavailability, 7–8, 7f
- Bioequivalence, 8
- Biogenic amine theory, 141
- Biogenic amines, 90
- *Biperiden*, **102**
- Bipolar disorder, 149
- *Bisacodyl*, **339**
- *Bismuth subsalicylate*, 330, **335, 338,** 352
- Bisphosphonates, 343–344, 344f
- Black patients, antihypertensive drugs, 217
- Bleeding, pharmacotherapy, 244–245
- Bleeding disorders, 229
- *Bleomycin*, **471–472,** 472f
- Blood, drugs affecting, 229–248
  - anemia correction, 245–247, 246f
  - anticoagulants, 236–242
  - hemostatic drugs, 244–245
  - overview, 229, 229f
  - platelet aggregation inhibitors, 232–235, 232f–234f
  - sickle cell disease, 247, 247f
  - thrombolytic therapy, 242–244, 242f–245f
- Blood-brain barrier, 9, 349–350, 349f, 350f
- Blood clot
  - formation, 229–232, 230f–232f
  - thombus versus embolus, 229
- Blood coagulation, 235–236, 235f
- Blood/gas partition coefficient, 131, 131f
- Blood pressure, mechanisms for controlling, 215–216, 217f
- BONINE. *See Meclizine*
- BONIVA. *See Ibandronate*
- Brain capillary permeability, 8–9, 8f
- *Bran*, **339**
- BRETHINE. *See Terbutaline*
- BREVIBLOC. *See Esmolol*
- *Brinzolamide*, 272
- *Bromocriptine*, **100–101,** 101f, 156
- *Budesonide*, 327
- Bulk laxatives, 339
- *Bumetanide*, **268–270**
- BUMEX. *See Bumetanide*
- *Bupivacaine*, 139, 139f
- BUPRENEX. *See Buprenorphine*
- *Buprenorphine*, **167,** 167f
- *Bupropion*, 119, 143, **145,** 149
- BUSPAR. *See Buspirone*
- *Buspirone*, **110,** 110f
- *Busulfan*, **475**
- *Butoconazole*, **415**
- *Butorphanol*, 159–160, **167**
- Butyrophenones, 337
- Butyrylcholinesterase, 45–46
- BYETTA. *See Exenatide*

C

- Cadmium, 534
- *Caffeine*, **117–118,** 391
- CALAN SR. *See Verapamil*
- *Calcitonin*, 2, **344**
- Calcium
  - in cardiac contraction, 184, 186, 186f
  - cytosolic, regulation, 191, 191f
- *Calcium carbonate*, 334, 335
- Calcium channel blockers
  - actions, 223f, 224
  - adverse effects, 225, 225f
  - for angina, 212–213
  - classes, 223–224
  - drug interactions, 63
  - for hypertension, 223–225
  - pharmacokinetics, 224–225
  - therapeutic uses, 224, 224f
- *Calcium disodium edetate*, 536
- *Calcium gluconate*, 379
- Calcium/phosphatidylinositol system,

41f, 42
Cancer chemotherapy. *See* Anticancer drugs
CANCIDAS. *See Caspofungin*
Candesartan, 30, **189**
Candida albicans, 354
Cannabinoids, 337
Capecitabine, **467–468,** 467f
Capillary permeability, 8–9, 8f
CAPOTEN. *See Captopril*
Capreomycin, **404**
Captopril, **188–189**
CARAFATE. *See Sucralfate*
Carbachol, **49**
Carbamate insecticides, 531
Carbamazepine, 15, 114, 149, 168, **176,** 181f
Carbapenems, 367, 369f
Carbenicillin, **362,** 362f, 363, 365
Carbidopa, **97–99,** 97f
Carbidopa/levodopa, 97–98
Carbidopa/levodopa/entacapone, 99
CARBOCAINE. *See Mepivacaine*
Carbon monoxide, 534, 534f
Carbon tetrachloride, 530
Carbonic anhydrase inhibitors, 271–272, 271f
Carboplatin, **483, 484**
CARDENE. *See Nicardipine*
Cardiac action potential, 184, 185f
Cardiac contraction, 184, 186, 186f
Cardiac glycosides. *See Digoxin*
Cardiac output, 216, 217f
CARDIZEM CD. *See Diltiazem*
CARDURA. *See Doxazosin*
Carmustine, **474,** 474f
CARTIA XT. *See Diltiazem*
Carvedilol, **90,** 190, 225
Caspofungin, **414**
Castor oil, **339**
CATAPRES. *See Clonidine*
Catechol-O-methyltransferase inhibitors, 99–100, 100f
Catecholamines, 70, 70f
CECLOR. *See Cefaclor*
CEDAX. *See Ceftibuten*
Cefazolin, **366**
Cefepime, **366**
CEFOBID. *See Cefoperazone*
CEFOTAN. *See Cefotetan*
Cefotaxime, **366**
Ceftazidime, **366**
CEFTIN. *See Cefuroxime axetil*
Ceftriaxone, **366**
CEFZIL. *See Cefprozil*
CELEBREX. *See Celecoxib*
Celecoxib, 233, 501, **508–509**
CELEXA. *See Citalopram*
Cell wall inhibitors, 359–372
  β-lactamase inhibitors, 369, 370f
  β-lactams, 360–369
  carbapenems, 367, 369f
  cephalosporins, 365–367
  daptomycin, 370–371
  monobactams, 369
  overview, 359, 359f
  penicillins, 360–365
  vancomycin, 369–370, 370f
CELLCEPT. *See Mycophenolate mofetil*
Central nervous system (CNS)
  neurotransmitters, 93, 94f
  organization, 35, 36f
  role in autonomic control, 38, 39f
  synaptic potentials, 94–95, 94f–95f
Central nervous system (CNS) stimulants, 117–126
Cephalosporins, 365–367
  adverse effects, 367
  antibacterial spectrum, 365–366, 366f
  characteristics, 368f
  pharmacokinetics, 366, 367f
  resistance, 366
Cerebrospinal fluid, antibacterial agents in, 349–350
Cestodes, chemotherapy, 434–436, 435f
Cetirizine, **522–523,** 523f
Cetuximab, **483**
Cevimeline, 49
CHANTIX. *See Varenicline*
Chelators, 536
Chemical instability of drugs, 8
Chemotherapeutic agents for cancer. *See* Anticancer drugs
Chemotherapeutic spectra, antimicrobial therapy, 353–354, 354f
Chemotherapy-induced emesis, 335–338, 335f–337f
Chlamydial infections, 374f, 380f
Chloral hydrate, **113**
Chlorambucil, **475**
Chloramphenicol, 16, 349, 351, 354, **382–383,** 382f, 383f
Chlordiazepoxide, **108, 109**
Chloroform, 530
Chloroquine, **420, 422–424**
  adverse effects, 424, 424f
  mechanism of action, 423, 423f
  pharmacokinetics, 423, 423f
  resistance, 424
Chlorothiazide, **265–268**
Chlorpheniramine, 326, **523**
Chlorpromazine, 15, 106f, 123, 151, **152–157**
Chlorpropamide, 383
Chlorthalidone, **268**
CHLORTRIMETON. *See Chlorpheniramine*
Cholera, 374f
Cholesterol absorption inhibitors, 258
Cholestyramine, 253, **257–258,** 258f
Choline, 43, 46
Cholinergic agonists, 43–54
  adverse effects, 48f, 49
  direct-acting, 47–50, 47f–49f
  indirect-acting (irreversible), 52, 52f
  indirect-acting (reversible), 50–51, 50f
  overview, 43, 43f
  sites of action, 44f
  structural comparison, 47f
  summary of actions, 53f
Cholinergic antagonists, 55–64
  adverse effects, 58f
  antimuscarinic, 55–58, 56f–58f
  for asthma, 324
  ganglionic blockers, 59
  neuromuscular blockers, 60–64, 60f–63f
  overview, 55, 55f
  for peptic ulcer disease, 334
  preanesthesia, 128, 128f
  sites of actions, 56f
  summary, 59f
Cholinergic fibers, 41
Cholinergic neurons, 43–46, 44f–45f
Cholinergic receptors (cholinoceptors), 46–47, 46f
Cholinesterase inhibitors, 61
Chronic obstructive pulmonary disease, 319, 325–326, 326f
CIALIS. *See Tadalafil*
Cidofovir, **443,** 443f
Cimetidine, 16, 101, **330, 331–332,** 332f, 419, 524
CIPRO. *See Ciprofloxacin*
Ciprofloxacin, **388,** 389f, **390, 391**
Cirrhosis, 264
Cisatracurium, **61**, 62f
Cisplatin, **483–484,** 484f
Citalopram, **142–144**
Cladribine, **466**

CLAFORAN. *See Cefotaxime*
CLARINEX. *See Desloratadine*
Clarithromycin, 16, 330, 352, **379–382,** 380f, 381f, 405
CLARITIN. *See Loratadine*
Clavulanic acid, **369,** 370f
Clearance
  plasma, 17–18
  total body, 18
CLEOCIN-T, CLEOCIN. *See Clindamycin*
Clindamycin, 379f, **383,** 383f
CLINORIL. *See Sulindac*
Clofazimine, **405**
CLOMID. *See Clomiphene*
Clomiphene, **303**
Clomipramine, **145–147**
Clonazepam, 15, **107, 108**
Clonidine, **77, 225**
Clonorchiasis, 434f
Clopidogrel, **233–234,** 233f
Clorazepate, **108**
Clotrimazole, 4, **415**
Clozapine, 16, **152–157,** 157f
CLOZARIL. *See Clozapine*
Co-trimoxazole, 392f, **395–396,** 395f, 396f
Coagulation, 235–236, 235f
Coagulation inhibitors, 236–242. *See also* Anticoagulants
Cocaine, 2, 17, 66, 73, **78–79, 120–121,** 120f, 121f, 139
Codeine, 15, 160, **166,** 166f, 327
COGENTIN. *See Benztropine*
COLACE. *See Docusate sodium*
Colchicine, 515f, **516–517,** 517f
Colesevelam, **257–258,** 258f
COLESTID. *See Colestipol*
Colestipol, **257–258,** 258f
Collagen, 230–231
Collecting tubule and duct, 262f, 263, 263f
Compartments, water, 9–10
COMPAZINE. *See Prochlorperazine*
Competitive antagonists, 32, 32f
Complex partial seizures, 172
COMTAN. *See Entacapone*
Concentration-dependent killing, 352
Concentration-independent (time dependent) killing, 352–353
CONCERTA. *See Methylphenidate XR*
Conjugation reactions, 16
Continuous administration of drugs, kinetics, 18–22, 19f–22f
Contraceptives, 305–307, 305f
CORDARONE. *See Amiodarone*
COREG. *See Carvedilol*
CORGARD. *See Nadolol*
Coronary artery spasm, 210, 212f
Coronary heart disease, risk factors, 249
Corticosteroids, 311–316
  adverse effects, 316, 317f
  for allergic rhinitis, 327
  antiemetic properties, 337
  for asthma, 321f, 322–323, 322f
  biosynthesis inhibitors, 316–317
  for chronic obstructive pulmonary disease, 325–326
  glucocorticoids, 312–313, 313f, 314f
  immunosuppressive therapy, 496–497
  mineralocorticoids, 313, 314f
  pharmacokinetics, 315–316, 316f
  secretion, 312f
  therapeutic uses, 313–315, 314f
  withdrawal reactions, 316
Corticotropin, **276–277,** 277f
Corticotropin-releasing hormone, 276, 277f
Cortisol, 312–313
Cortisone, 314f
Corynebacterium diphtheriae infection, 380f
Cosyntropin, 277
Cough, 319, 327
COUMADIN. *See Warfarin*
Coumarin anticoagulants, 240–242, 240f, 242f
COVERA-HS. *See Verapamil*
COZAAR. *See Losartan*
CRESTOR. *See Rosuvastatin*
CRIXIVAN. *See Indinavir*
Cromolyn, **324–325, 327,** 521
CUBICIN. *See Daptomycin*
CUPRIMINE. *See Penicillamine*
Curare, 60
Cushing syndrome, 314, 316
Cutaneous mycoses, 414–415
Cyanide, 534–535, 536
Cyanocobalamin (*vitamin* B_{12}), 246–247
Cyclic adenosine monophosphate (cAMP), 27
Cyclic guanosine monophosphate (cGMP), 28
Cyclizine, **522**
Cyclooxygenase, acetylation by aspirin, 502, 502f
Cyclooxygenase-1 inhibitors, 233, 233f, 508, 508f
Cyclooxygenase-2 inhibitors, 508–509, 508f
Cyclooxygenase pathway, 500, 500f, 501f
Cyclopentolate, 4, 57, **58**
Cyclophosphamide, **473–474,** 473f
Cycloserine, **404**
Cyclosporine, 391, **490–491,** 490f, 491f, 492f
CYMBALTA. *See Duloxetine*
Cysticercosis, 435f
CYTADREN. *See Aminoglutethimide*
Cytarabine, **468–469,** 468f
Cytochrome P450 (CYP) isozymes, 14–16, 15f
  inducers, 15, 15f, 403, 403f, 415, 415f
  inhibitors, 15–16, 411, 412f, 413
CYTOVENE. *See Ganciclovir*
Cytokine inhibitors, 490–493
Cytokines, 490, 490f
CYTOMEL. *See Triiodothyronine*
Cytoprotective compounds, for peptic ulcer disease, 335
CYTOSAR-U. *See Cytarabine*
CYTOTEC. *See Misoprostol*
CYTOXAN. *See Cyclophosphamide*

D

Dacarbazine, **474–475,** 475f
Daclizumab, **496**
Dactinomycin, 25, **469–470,** 470f
DALMANE. *See Flurazepam*
Dalteparin, 237
Danazol, 308
DANOCRINE. *See Danazol*
DANTRIUM. *See Dantrolene*
Dantrolene, 60, 63, 134, 156
Dapsone, **405**
Daptomycin, **370–371**
DARAPRIM. *See Pyrimethamine*
Darbepoetin, **247**
Darifenacin, 47
Darunavir (*DRV*), **454**
DARVOCET-N. *See Propoxyphene napsylate/acetaminophen*
DARVON. *See Propoxyphene hydrochloride*
DARVON-N. *See Propoxyphene napsylate*
Daunorubicin, **470–471,** 471f
DAYPRO. *See Oxaprozin*
DDAVP. *See Desmopressin*
DECADRON. *See Dexamethasone*

DECLOMYCIN. *See Demeclocycline*
Decompensated heart failure, 187
Dehydroemetine, **420**
Dehydroepiandrosterone (DHEA), **307, 308, 309**
Delavirdine (DLV), **450**
DELTASONE. *See Prednisone*
DEMADEX. *See Torsemide*
Demecarium, **51**
DEMEROL. *See Meperidine*
DEMULEN. *See Ethinyl estradiol/ethynodiol*
DENAVIR. *See Penciclovir*
Deoxycorticosterone, 314f
DEPAKENE. *See Valproic Acid*
DEPAKOTE. *See Divalproex sodium*
Depolarizing neuromuscular blocking drugs, 63–64, 63f
DEPOT-PROVERA. *See Medroxyprogesterone*
Depression, 141. *See also* Antidepressants
Dermatomycoses, 414–415
Desensitization, receptor, 29, 29f
Desflurane, 131, **134**
Designer drugs, 537–538, 537f
Desipramine, **146–147**
Desloratadine, **522,** 523f
Desmopressin, 2, **280**
DESOGEN. *See Ethinyl estradiol/desogestrel*
Desogestrel, **304, 305**
DESYREL. *See Trazodone*
Detemir insulin, 289f, **290,** 290f
DETROL LA. *See Tolterodine*
Dexamethasone, 314f, 337
Dexamethasone suppression test, 314
Dexmethylphenidate, **124**
Dextroamphetamine, **121, 122, 123**
Dextromethorphan, **327**
DHPG. *See Ganciclovir*
DIABETA. *See Glyburide*
Diabetes insipidus, 265
Diabetes mellitus, 285–298
  drug interactions, 74
  gestational, 285–286
  pharmacotherapy, 287–298. *See also* Hypoglycemic agents
  type 1, 286–287, 286f
  type 2, 286f, 287, 287f
Diacylglycerol (DAG), 27–28, 68, 69f
DIAMOX. See Acetazolamide
Diastolic dysfunction, 187
Diazepam, 60, 106f, **107, 108, 109,** 121, 128, 137, 176, 538
Diclofenac, **508**
Dicloxacillin, **362**
Dicumarol, 240, 241
Dicyclomine, 334
Didanosine (ddI), **448,** 448f
Diethylcarbamazine, **432**
Diethylpropion, **345**
Diethylstilbestrol, **302,** 480–481
Diffusion, passive, 4–5, 4f
DIFLUCAN. *See Fluconazole*
Diflunisal, 502
DIGITEK. *See Digoxin*
Digoxin, 1, **190–193,** 409
  adverse effects, 193
  for arrhythmias, 207
  drug interactions, 193, 193f, 382, 385
  mechanism of action, 191, 191f, 192f
  pharmacokinetics, 192, 193f
  therapeutic uses, 192
  toxicity, 193, 193f
Dihydroergotamine, **526,** 527f
Dihydropyridines, 223–224
5-α-Dihydrotestosterone, 307
DILACOR. *See Diltiazem*
DILANTIN. *See Phenytoin*
Diltiazem, **206–207, 212–213,** 223, 283
Dimenhydrinate, **522**
Dimercaprol, 536
DIOVAN. *See Valsartan*
Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors, 295–296
Diphenhydramine, 114, 326, **522, 523**
Diphenoxylate, **338**
Diphenylalkylamines, 223
Diphyllobothriasis, 435f
DIPRIVAN. *See Propofol*
Dipyridamole, 230, **235,** 235f
Directly observed therapy (DOT), 400
Discontinuation syndrome, SSRI, 144
Disease-modifying antirheumatic agents (DMARDs), 510–512, 511f
Disopyramide, **202**
Displacement of drugs, 12–13, 12f
Dissociation constant, 31
Distal convoluted tubule, 262f, 263, 263f
Distal tubular reabsorption, 17, 17f
Distribution of drugs, 8–9
  binding to plasma proteins, 9, 12
  blood flow, 8
  capillary permeability, 8–9, 8f
  volume, 9–12, 9f–11f
Disulfiram, **114,** 114f
Diuretics, 261–274
  carbonic anhydrase inhibitors, 271–272, 271f
  for heart failure, 190
  for hypertension, 219–220, 219f
  loop, 219, 268–270, 269f
  osmotic, 272
  overview, 261, 261f
  potassium-sparing, 220, 270–271, 270f
  sites of action, 262f
  therapeutic uses, 263–265
  thiazide. *See* Thiazide diuretics
  urinary composition changes, 273f
DIURIL. *See Chlorothiazide*
Divalproex sodium, **176–177,** 181f, 527f
Dobutamine, **76,** 192, **193,** 194f
DOBUTREX. *See Dobutamine*
Docetaxel, **477**
Docusate sodium, **339**
Dofetilide, **206**
Dolasetron, **336–337**
DOLOBID. *See Diflunisal*
DOLOPHINE. *See Methadone*
Donezepil, **51, 102–103**
Dopamine, 66, 70, 70f, **75–76,** 76f, 122, 124
Dopamine receptor agonists, 100–101, 101f
Dorzolamide, 272
Dose-response relationships
  graded, 30–33, 30f–33f
  quantal, 33–34, 33f
Doxacurium, **61,** 62f
Doxazosin, **84–85,** 225
Doxepin, **145–147**
Doxorubicin, 336, **470–471,** 471f
Doxylamine, 114, **522**
DRAMAMINE. *See Dimenhydrinate*
Dronabinol, **125, 337**
Droperidol, 337
Drospirenone, **304, 305**
Drug-receptor interactions, 25–34
Drug resistance, antimicrobial, 354–356, 355f
Dry powder inhalers, for asthma, 323
d4T. *See Stavudine*
DUCOLAX. *See Bisacodyl*
Duloxetine, **144–145**
DURAGESIC. *See Fentanyl*
DURICEF. *See Cefadroxil*
Dutasteride, 85, 309

- DYAZIDE. *See Triamterene/ hydrochlorothiazide*
- DYNACIN. *See Minocycline*
- DYNACIRC. *See Isradipine*
- DYRENIUM. *See Triamterene*
- Dysbetalipoproteinemia, 251f

E

- E-MYCIN. *See Erythromycin*
- Echinocandin drugs, 414
- Echinococcosis, 435f
- *Echothiophate*, 50, **52**
- EDECRIN. *See Ethacrynic Acid*
- Edema, causes, 263–264
- *Edetate calcium disodium*, 536
- *Edrophonium*, **51,** 60, 61
- *Efavirenz (EFV)*, **450,** 450f
- Efferent neurons, 36, 36f
- EFFEXOR XR. *See Venlafaxine*
- Efficacy, 30–31, 31f
- ELAVIL. *See Amitriptyline*
- ELDEPRYL. *See Selegiline*
- Electrolytes, renal regulation, 261–263, 262f, 263f
- *Eletriptan*, **526**
- Elimination of drugs, 16–18, 16f–17f
  - effect of drug metabolism, 17, 17f
  - effect on drug distribution, 10–11, 11f
  - quantitative aspects, 17–18
- ELSPAR. *See Asparaginase*
- Embolus, thombus versus, 229
- EMEND. *See Aprepitant*
- Emergency contraception, 306, 306f
- Emesis, chemotherapy-induced, 335–338, 335f–337f
- *Emetine*, **420**
- Emollient laxatives, 339
- Emotions, autonomic nervous system and, 38
- *Emtricitabine (FTC)*, **449**
- EMTRIVA. *See Emtricitabine*
- *Enalapril*, **188–189,** 189f, 221
- ENBREL. *See Etanercept*
- Encephalopathy, lead, 532–533
- Endocytosis, 5
- Endometriosis, 308
- *Enflurane*, 131, **134,** 136f
- *Enfuvirtide*, **454–455**
- *Enoxaparin*, 236, 237
- *Entacapone*, **99–100,** 100f
- Entamoeba histolytica, 417–418, 418f
- *Entecavir*, **441**
- Enteral routes of drug administration, 1–2, 2f
- Enteric neurons, 36–37
- Enterobiasis, 433f
- Enterococcal infections, 377f
- Enterococcus faecium, *vancomycin-resistant*, 384
- ENTEX LA. *See Phenylephrine/ guaifenesin*
- Entry inhibitors, 454–455
- ENULOSE. *See Lactulose*
- Enzyme-linked receptors, 26f, 28
- *Ephedrine*, 70, 70f, **79**
- Epilepsy, 171–182
  - antiepileptic drugs, 172f, 175–180, 181f
  - classification of seizures, 172–173, 172f
  - idiopathic, 172
  - overview, 171–173, 172f
  - in pregnancy, 180
  - symptomatic, 172
  - therapeutic strategies, 173–174, 173f, 174f–175f
  - vagal nerve stimulation, 180, 180f
- *Epinephrine*, 2, 32, 66, 68, 69, 70, 70f, **71–74,** 78, 79, 321, 522
  - actions, 71–72, 72f
  - adverse effects, 73
  - in autonomic nervous system, 41
  - biotransformations, 72
  - interactions, 73–74
  - pharmacokinetics, 73, 73f
  - reversal, 84, 84f
  - therapeutic uses, 72–73
- *Epirubicin*, **470**
- EPIVIR. *See Lamivudine*
- *Eplerenone*, 220, **270–271, 317**
- EPOGEN. *See Erythropoietin*
- *Eptifibatide*, **234–235,** 234f
- ERAXIS. *See Anidulafungin*
- Erectile dysfunction, 341–342, 342f, 343f
- *Ergotamine*, **526**
- *Ertapenem*, **367**
- ERY-TAB. *See Erythromycin*
- ERYC. *See Erythromycin*
- ERYTHROCIN. *See Erythromycin*
- *Erythromycin*, 16, 110, 351, **379–382,** 381f
  - antibacterial spectrum, 379, 380f
  - mechanism of action, 379f
  - resistance, 380
- *Erythropoietin*, **247**
- Escherichia coli, 370f
- *Escitalopram*, **142–144**
- *Esmolol*, **89, 204**
- *Esomeprazole*, **332–333**
- ESTRACE. *See Estradiol*
- ESTRADERM. *See Estradiol*
- *Estradiol*, **299, 301,** 308
- *Estrial*, **299**
- Estrogen antagonists, 478–479, 478f, 479f
- Estrogen-progestogen therapy (EPT), 300–301
- Estrogen receptor modulators, selective, 302–303, 302f, 344
- Estrogen receptors, 300
- Estrogens, 299–302, 301f–303f
  - adverse effects, 301–302, 302f
  - anticancer therapy, 480–481
  - mechanism of action, 300
  - pharmacokinetics, 301
  - therapeutic uses, 300–301, 301f
- *Estrone*, **299**
- *Eszopiclone*, 108, **113**
- *Etanercept*, **513,** 513f
- *Ethacrynic acid*, **268–270**
- *Ethambutol*, **399–400, 403–404,** 403f, 404f
- *Ethanol*, 10, **114,** 114f
- *Ether*, 129
- *Ethinyl estradiol*, **299, 301,** 305, 306, 480–481
- *Ethionamide*, **404–405,** 404f
- *Ethosuximide*, **177,** 181f
- Ethylene glycol, 531, 531f
- *Etidronate*, **343–344,** 344f
- *Etodolac*, **507**
- *Etomidate*, **137**
- *Etonogestrel*, 2, 305, 306
- *Etoposide (VP-16)*, **485,** 485f
- EULEXIN. *See Flutamide*
- EVISTA. *See Raloxifene*
- EVOXAC. *See Cevimeline*
- Excitatory postsynaptic potentials (EPSPs), 94, 94f
- Excretion ratio, 18
- EXELON. *See Rivastigmine*
- *Exemestane*, **480**
- *Exenatide*, **296**
- Exocytosis, 5
- Extracellular fluid compartment, 10
- Extraction ratio, 18
- Extrapyramidal side effects, 155
- *Ezetimibe*, **258,** 259

F

- *Famciclovir*, **444–445,** 444f
- *Famotidine*, **330, 332,** 524
- FAMVIR. *See Famciclovir*

Febrile seizures, 173
Felbamate, **177,** 181f
FELDENE. *See Piroxicam*
Felodipine, 213, 223
FEMARA. *See Letrozole*
Fenamates, 507
Fenofibrate, **256–257**
Fenoldopam, 227, 227f
Fenoprofen, **507**
Fentanyl, 129, 137, **165,** 165f
Ferrous sulfate, 246
Fexofenadine, 326, **522, 523,** 523f
Fibrates, 256–257, 257f
Fibrin, 235, 235f
Fibrinogen, 232
Fibrinolysis, 231f, 232
Fight or flight response, 37–38, 38f
Filariasis, 433f
Finasteride, 85, 309
FIORICET. *See Butalbital/acetaminophen/caffeine*
FIORINAL. *See Butalbital/aspirin/caffeine*
First-order kinetics of drug metabolism, 13, 13f
First-pass metabolism, 2, 2f, 7
Fixed-dose/fixed-time-interval regimens, 21–22, 21f, 22f
FLAGYL. *See Metronidazole*
Flecainide, **203–204**
FLOMAX. *See Tamsulosin*
FLONASE. *See Fluticasone propionate*
FLORINEF. *See Fludrocortisone*
FLOVENT. *See Fluticasone propionate*
FLOXIN. *See Ofloxacin*
Floxuridine, **468**
Fluconazole, **412,** 413f
Flucytosine, **410,** 410f
FLUDARA. *See Flucytosine*
Fludarabine, **466**
Fludrocortisone, 313, 314f
Fluid and electrolytes, renal regulation, 261–263, 262f, 263f
Flumazenil, **110**
Flunisolide, 327
Fluorodopa, 95, 96f
Fluoroquinolones, 101, 387–391, 405
  adverse reactions, 390–391, 391f
  antimicrobial spectrum, 388, 389f
  examples, 388–390, 389f
  mechanism of action, 387, 388f
  pharmacokinetics, 390, 390f
  resistance, 390
5-Fluorouracil, 336, **466–467,** 466f, 467f
5-Fluorouracil/leucovorin, 467
FLUOTHANE. *See Halothane*
Fluoxetine, **142–144,** 149
Fluoxymesterone, **309**
Fluphenazine, 151, **152–157,** 157f
Flurazepam, **108, 109**
Flurbiprofen, **507**
Flutamide, 309, 480f, **481**
Fluticasone propionate, 2, 327
Fluvastatin, **253–255,** 255f
Fluvoxamine, **142–144**
FOCALIN. *See Dexmethylphenidate*
Folate antagonists, 391–396
  co-trimoxazole, 395–396
  overview, 391
  sulfonamides, 392–394
  trimethoprim, 394–395
Folic acid, **246,** 246f
Folinic acid. *See Leucovorin*
Follitropin beta, **279**
Fomepizole, 536
Fomivirsen, **443**
Fondaparinux, **240**
FORADIL. *See Formoterol*
FORANE. *See Isoflurane*
Formoterol, **78,** 322
FORTAZ. *See Ceftazidime*
FORTEO. *See Teriparatide*
FOSAMAX. *See Alendronate*
Fosamprenavir (fAPV), **453**
Foscarnet, **443–444,** 444f
Fosinopril, **188–189**
Fosphenytoin, **179**
FRAGMIN. *See Dalteparin*
FROVA. *See Frovatriptan*
Frovatriptan, **526**
Functional antagonism, 32
FUNGIZONE. *See Amphotericin B*
Furosemide, 262, **268–270**
FUZEON. *See Enfuvirtide*

G

G protein–coupled receptors, 26f, 27–28, 27f
Gabapentin, **177,** 181f
GABITRIL. *See Tiagabine*
Galantamine, **51, 102–103**
γ-Aminobutyric acid (GABA), 105–106, 107f
γ-Aminobutyric acid (GABA) receptor, 27
γ-Hydroxybutyric acid (GHB), 538
Ganciclovir, **444,** 444f
Ganglionic blockers, 59
GANTRISIN. *See Sulfisoxazole*
Gases and inhaled particles, 534–535, 534f
Gastric acid secretion, regulation, 330, 331f
Gastroesophageal reflux disease (GERD), 331, 333
Gastrointestinal tract
  absorption of drugs, 4–5, 4f
  infections, 389f, 396f
Gefitinib, **486**
Gemcitabine, **469,** 469f
Gemfibrozil, **256–257,** 257f
Gemtuzumab ozogamicin, 481
GEMZAR. *See Gemcitabine*
Generalized seizures, 173
Gentamicin, 61, **377,** 377f, **378**
GEOCILLIN. *See Indanyl carbenicillin*
GEODON. *See Ziprasidone*
Gestational diabetes mellitus, 285–286
Giardiasis chemotherapy, 429, 429f
Glargine insulin, 289f, **290,** 290f
Glaucoma, 49–50, 272
GLIADEL. *See Carmustine*
Glimepiride, **291,** 292f, 293f
Glipizide, **291,** 292f, 293f
Glitazones, 294–295
Glomerular filtration, 16f, 17
Glucocorticoids, 312–313, 313f, 314f
GLUCOPHAGE XR. *See Metformin*
α-Glucosidase inhibitors, 295
GLUCOTROL. *See Glipizide*
Glucuronidation, 16
Glulisine insulin, **289,** 289f
Glyburide, 286, **291,** 292f, 293f
Glycerin suppositories, **339**
Glyceryl trinitrate, **210–211**
Glycoprotein (GP) IIb/IIIa–receptor blockers, 234–235, 234f
Glycylcyclines, 376–377
GLYNASE. *See Glyburide*
Gold salts, 512
GOLYTELY. *See Polyethylene glycol*
Gonadorelin, **278**
Gonadotropin-releasing hormone, 278
Gonadotropin-releasing hormone analogs, 480, 480f
Gonadotropins, 279
Gonorrhea, 361f, 389f
Goserelin, **278, 480,** 480f
Gout, anti-inflammatory therapy, 515–517, 515f, 517f
Graded dose-response relationships, 30–33, 30f–33f

Granisetron, **336–337**
Gray baby syndrome, 383
GRIFULVIN V. *See Griseofulvin*
Griseofulvin, **415,** 415f
GRIS-PEG. *See Griseofulvin*
Growth hormone (GH), 277–278
Guanethidine, 66, **91**
Guanosine monophosphate, cyclic, 28

H

HALCION. *See Triazolam*
HALDOL. *See Haloperidol*
Half-life of drugs
  clinical situations that alter, 18
  distribution and, 11–12
Hallucinogens, 124–126, 125f
Halogenated hydrocarbons
  anesthetics, 61
  toxins, 530, 530f
Haloperidol, 96, 123, **152–157,** 157f, 337
Haloperidol decanoate, 2
Halothane, 61, 63, 77, 128, 129, 130, 131, 132, **133–134,** 136f
Hansen's disease, 405, 405f
Heart disease, risk factors, 249
Heart failure, 183–196
  angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, 188–189, 188f, 189f
  angiotensin-receptor blockers, 189
  β-adrenergic agonists, 193, 194f
  β-blockers, 189–190, 190f
  compensatory physiologic responses, 183, 186–187, 187f
  decompensated, 187
  direct vasodilators, 190
  diuretics, 190, 264, 270–271
  inotropic drugs, 190–194
  overview, 183–184, 183f–184f
  phosphodiesterase inhibitors, 194
  spironolactone, 194
  therapeutic strategies, 187, 194–195, 195f
  ventricular function curves, 192f
Heavy metals, 532–534, 533f
Helicobacter pylori, 329–330, 330f, 352
Helminthic infections, chemotherapy, 431–436. *See also* Anthelmintic drugs
Hemicholinium, 43
Hemostatic drugs, 244–245
Henderson-Hasselbalch equation, 6
Heparin, 2, 9, 32, **236–239,** 236f–239f
Hepatic ascites, 264
Hepatic viral infections, 440–442, 440f
Hepatitis, chronic, 440, 440f
HEPSERA. *See Adefovir*
HERCEPTIN. *See Trastuzumab*
Heroin, **166**
Herpesvirus infections, 442–446, 442f–444f
Heteroaryl acetic acids, 508
Hexamethonium, 47
High-density lipoproteins (HDLs), 249, 252f
HIPREX. *See Methenamine*
Histamine, 39, 520–521, 520f, 521f
Histamine H_1 receptor antagonists. *See* Antihistamines
Histamine H_2 receptor antagonists, 330–332, 332f, 524
Histrelin, **278**
HMG-CoA reductase inhibitors, 253–255, 254f, 255f
Hookworm disease, 433f
Hormone replacement therapy, 300–301, 301f
HUMALOG. *See Insulin lispro*
Human chorionic gonadotropin (*hCG*), **279**
Human immunodeficiency virus (HIV) infection, chemotherapy. *See* Antiretroviral therapy
Human insulin, 288
Human menopausal gonadotropin (*hMG*), **279**
HUMATIN. *See Paromomycin*
HUMIRA. *See Adalimumab*
HUMULIN. *See Human insulin*
HYCAMTIN. *See Topotecan*
Hydrochlorothiazide, **265–268**
Hydralazine, 90, 190, 219, **226**
HYDREA. *See Hydroxyurea*
Hydrocarbons
  aromatic, 530–531
  halogenated, 61, 530, 530f
Hydrochlorothiazide, 219, 262
Hydrocortisone, 313, 314f
γ-Hydroxybutyric acid (GHB), 538
Hydroxychloroquine, **512**
Hydroxyurea, **247,** 247f
Hydroxyzine, **110, 522, 523**
HYGROTON. *See Chlorthalidone*
Hyperaldosteronism, 264, 270
Hypercalcemia, 264, 267
Hypercholesterolemia, 249, 251f, 252
Hyperchylomicronemia, 251f
Hyperglycemia, diuretic-induced, 268
Hyperlipidemias, 249–260
  diuretic-induced, 268
  drug therapy, 252–259. *See also* Antihyperlipidemic drugs
  genetic, 251f
  overview, 249
  treatment goals, 249, 252, 252f
Hypersensitivity reactions
  in allergic rhinitis, 327f
  antimicrobial drugs, 356
  heparin, 238
  streptokinase, 244
  thiazide diuretics, 268
Hypertension, 215. *See also* Antihypertensive drugs
Hypertensive emergency, 226–227, 227f
Hyperthermia, malignant, 133–134
Hyperthyroidism, 73, 282
Hypertriacylglycerolemia, 252
Hypertriglyceridemia, 251f
Hyperuricemia
  diuretic-induced, 267, 269
  in gout, 515, 515f
Hypnotic and anxiolytic agents, 105–116
Hypoglycemia, 288f
Hypoglycemic agents, 287–298
  biguanides, 293
  dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors, 295–296
  α-glucosidase inhibitors, 295
  incretin mimetics, 296
  insulin preparations, 289–290, 289f–291f. *See also Insulin*
  insulin secretagogues, 291–292, 292f, 293f
  insulin sensitizers, 292–295
  meglitinide analogs, 291–292, 292f
  oral, 291–296, 297f
  sulfonylureas, 291, 292f, 293f
  synthetic amylin analog, 290–291
  thiazolidinediones (glitazones), 294–295
Hypogonadism, 301
Hypokalemia, 267, 269
Hypomagnesemia, 270
Hyponatremia, 267
Hypothalamic-releasing hormones, 275–279, 276f
Hypothyroidism, 282
Hypovolemia, 267, 269
HYTRIN. *See Terazosin*

HYZAAR. See *Losartan/hydrochlorothiazide*

I

Ibandronate, **343–344**, 344f
Ibuprofen, 233, **507**
Idarubicin, **470**
IFEX. See *Ifosfamide*
Ifosfamide, **473–474**, 473f
Imatinib, **485–486**
IMDUR. See *Isosorbide Mononitrate*
Imipenem/cilastatin, **367**, 369f
Imipramine, 66, **145–147**
IMITREX. See *Sumatriptan*
Immunosuppressive drugs, 489–498
  antibodies, 494–496
  antimetabolites, 493–494
  antithymocyte globulins, 495
  corticosteroids, 496–497
  cytokine inhibitors, 490–493
  overview, 489, 489f
  sites of action, 497f
IMODIUM. See *Loperamide*
Impulse conduction abnormalities, 199, 199f
IMURAN. See *Azathioprine*
INAPSINE. See *Droperidol*
Incretin mimetics, 296
Indapamide, **268**
INDERAL. See *Propranolol*
Indinavir, 16, **452–453**
Indomethacin, **507**, 515
Inflammation. See Anti-inflammatory drugs
Infliximab, **513**
Influenza chemotherapy, 437–440
INH. See *Isoniazid*
Inhalation route of drug administration, 3
Inhaled anesthetics, 130–135, 130f–133, 136f
  common features, 130
  drug interactions, 74
  mechanism of action, 132–133, 133f
  potency, 130, 130f
  uptake and distribution, 131–132, 131f–133f
Inhalers, for asthma, 322–323, 322f
Inhibitory postsynaptic potentials (IPSPs), 94–95, 95f
Inositol-1,4,5-triphosphate (IP_3), 27–28, 68, 69f
Inotropic drugs, 190–194
Insecticides, 531
INSPRA. See *Eplerenone*
Insulin, 2, 8, 28, **287–290**
  administration, 286–287, 288
  adverse effects, 288, 288f
  combinations, 290
  deficiency, 285, 286, 296f
  preparations, 289–290, 289f–291f
  resistance, 287
  secretagogues, 291–292, 292f, 293f
  secretion, 287–288
  sensitizers, 292–295
  sources, 288
  standard versus intensive treatment, 290, 291f
Insulin aspart, **289**, 289f
Insulin detemir, 289f, **290**, 290f
Insulin glargine, 289f, **290**, 290f
Insulin lispro, **289**, 289f, 290f
Insulin receptors, 29
INTAL. See *Cromolyn*
INTEGRILIN. See *Eptifibatide*
Interferon, **440–441**, 440f
Interferon alpha-2a and *2b*, **487**
Interleukin-2, 490, 490f
Interleukin-2 receptor antagonists, 496
Intracellular receptors, 26f, 28, 28f
Intramuscular route of drug administration, 3
Intranasal route of drug administration, 3
Intrathecal route of drug administration, 4
Intravenous anesthetics, 135, 137–139, 137f
Intravenous continuous infusion, 19–21, 19f, 20f
Intravenous injection, 21–22, 21f
Intravenous route of drug administration, 2–3
Intraventricular route of drug administration, 4
INVANZ. See *Ertapenem*
INVEGA. See *Paliperidone*
INVIRASE. See *Saquinavir*
Iodide, 283
Iodoquinol, **420**
Ion permeability, membrane receptors affecting, 41, 41f
IONAMIN. See *Phentermine*
Ipratropium, **58**, **324**
Irbesartan, 30
Irinotecan, 467, **484–485**, 484f
Iron, 246
ISMELIN. See *Guanethidine*
ISMO. See *Isosorbide Mononitrate*
Isoflurane, 131, **134**, 136f
Isoniazid, 16, 353, 354f, **399**, **400–401**, 401f, 403, 404, 404f
Isophane insulin, **289–290**, 289f, 290f
Isopropanol, 531, 531f
Isoproterenol, 68, 69, 70, 70f, **75**, 75f, 76f, 84, 87
ISOPTIN. See *Verapamil*
ISOPTO CARPINE. See *Pilocarpine*
ISORDIL. See *Isosorbide Dinitrate*
Isosorbide dinitrate, 190, **210–211**, 211f
Isosorbide mononitrate, **210–211**, 211f
Isradipine, 223
Itraconazole, **412**, 413f
Ivermectin, **432**, 432f

J

JANUVIA. See *Sitagliptin*

K

KALETRA. See *Lopinavir/ritonavir*
KAOPECTATE. See *Bismuth Subsalicylate*
KEFLEX. See *Cephalexin*
KENALOG. See *Triamcinolone*
KEPPRA. See *Levetiracetam*
Kernicterus, 394
Ketamine, **137–138**
KETEK. See *Telithromycin*
Ketoconazole, 15–16, 309, **317**, 332, **410–412**, 411f, 412f, 413f
Ketoprofen, **507**
Ketorolac, **508**
Kidney
  drug elimination, 16–18, 16f–17f
  fluid and electrolyte regulation, 261–263, 262f, 263f
  function in disease, 263–265
KINERET. See *Anakinra*
Kinetics. See Pharmacokinetics
KLONOPIN. See *Clonazepam*
KYTRIL. See *Granisetron*

L

Labetalol, **90**, 225, 227, 227f
Lactation, antimicrobial therapy, 351
Lactulose, **339**
LAMICTAL. See *Lamotrigine*
LAMISIL. See *Terbinafine*
Lamivudine, **441**, **448–449**
Lamotrigine, 149, **177–178**, 181f
LAMPRENE. See *Clofazimine*
LANOXIN. See *Digoxin*

Lansoprazole, **332–333**
LANTUS. *See Insulin glargine*
LASIX. *See Furosemide*
Laxatives, 338–339, 339f
Lead, 532–533, 533f
Leflunomide, **511–512,** 511f
Legionnaires' disease, 380f
Leishmaniasis, 428
Lepirudin, **239,** 239f
Leprosy, 405, 405f
LESCOL XL. *See Fluvastatin*
Letrozole, **479–480**
Leucovorin, 394, 396, 429
  rescue, 462, 462f, 463
LEUKERAN. *See Chlorambucil*
Leukotriene antagonists, 323–324, 324f
Leuprolide, **278, 480,** 480f
Levamisole, 466
LEVAQUIN. *See Levofloxacin*
Levarterenol, 74
LEVEMIR. *See Insulin detemir*
Levetiracetam, **178,** 181f
LEVITRA. *See Vardenafil*
Levodopa, 9, **97–99,** 97f–99f
Levofloxacin, 405
Levoloxacin, **388–389, 390**
Levonorgestrel, **304, 305, 306**
LEVOPHED. *See Norepinephrine*
LEVOTHROID. *See Levothyroxine*
Levothyroxine, 282
LEVOXYL. *See Levothyroxine*
LEXAPRO. *See Escitalopram*
LIBRIUM. *See Chlordiazepoxide*
Lidocaine, 2, 7, 139, 139f, **203**
Ligand-gated ion channels, 26f, 27
Ligands, 26
Linezolid, 370, **385,** 385f
Lipase inhibitor, 345–346
Lipid-lowering therapy. *See* Antihyperlipidemic drugs
Lipid solubility of drug, 350
LIPITOR. *See Atorvastatin*
Lipoproteins
  clinically important, 249, 252f
  metabolism, 250f
Lipoxygenase pathway, 501, 501f
Lisinopril, 221
Lispro insulin, **289,** 289f, 290f
Listeriosis, 396f
Lithium, **149**
Liver, drug metabolism, 13–16, 13f–15f
LO/OVRAL. *See Ethinyl estradiol/norgestrel*
Loading dose, 21
Local anesthetics, 139, 139f
Local mediators, autonomic nervous system, 39
LODINE. *See Etodolac*
LOESTRIN-FE. *See Ethinyl estradiol*
Log kill, 458–459, 459f
Lomustine, **474,** 474f
Loop diuretics, 219, 268–270, 269f
Loop of Henle, 262f, 263, 263f
Loperamide, **338**
LOPID. *See Gemfibrozil*
Lopinavir (LPVr), **453**
LOPRESSOR. *See Metoprolol*
Loratadine, 326
Lorazepam, **107, 108,** 137, 176, 337
Losartan, **189,** 222
LOTENSIN. *See Benazepril*
LOTREL. *See Benazepril/amlodipine*
Lovastatin, **253–255,** 255f
LOVENOX. *See Enoxaparin*
Low-density lipoproteins (LDLs), 249, 252f
Low molecular weight heparins (LMWHs), **236–239,** 236f–239f
LOXITANE. *See Loxapine*
LOZOL. *See Indapamide*
Lubricant laxatives, 339
LUMINAL. *See Phenobarbital*
LUNESTA. *See Eszopiclone*
Lung maturation, acceleration, 315
LUPRON. *See Leuprolide*
Luteinizing hormone–releasing hormone, 278
LUVOX. *See Fluvoxamine*
Lyme disease, 374f
Lysergic acid diethylamide (LSD), **124–125**

M

MACROBID. *See Nitrofurantoin*
MACRODANTIN. *See Nitrofurantoin*
Macrolides, 379–382, 405
  adverse effects, 381–382, 381f, 382f
  antibacterial spectrum, 379–380, 380f
  mechanism of action, 379, 379f
  pharmacokinetics, 380f, 381, 381f
  resistance, 380
Mafenide acetate, **393**
Magnesium citrate, **339**
Magnesium hydroxide, 334, **339**
Magnesium sulfate, **339**
Malaria, 420–425
  chemotherapy, 422–425, 425f
  Plasmodium falciparum life cycle, 421–422, 421f
Malignant hyperthermia, 133–134
Mania, 141, 149
Mannitol, 272
Maprotiline, **146–147**
Maraviroc, **455**
MARCAINE. *See Bupivacaine*
MAREZINE. *See Cyclizine*
MAXAIR. *See Pirbuterol*
MAXALT. *See Rizatriptan*
MAXIPIME. *See Cefepime*
Mebendazole, **431,** 432f
Mecamylamine, **59**
Mechlorethamine, **472–473,** 472f
Meclizine, **522**
Meclofenamate, **507**
Median alveolar concentration (MAC), 130, 130f
MEDROL. *See Methylprednisolone*
Medroxyprogesterone acetate, **304**
Medullary paralysis, 130
Mefenamic acid, **507**
MEPHYTON. *See vitamin K*
Mefloquine, **424**
MEFOXIN. *See Cefoxitin*
Megestrol acetate, **480**
Meglitinide analogs, 291–292, 292f
Melarsoprol, **425–426,** 426f
MELLARIL. *See Thioridazine*
Meloxicam, **507**
Melphalan, **475**
Memantine, **103**
Membrane receptors, 39, 41
Menotropins, **279**
Menstrual cycle, 303f
Menstruation, edema and, 264
Meperidine, **164,** 165f
Mepivacine, 139
6-Mercaptopurine (6-MP), **464–465,** 464f, 465f
Mercury, 533–534
MERIDIA. *See Sibutramine*
Meropenem, **367**
MERREM. *See Meropenem*
Mesothelioma, 535
MESTINON. *See Pyridostigmine*
Mestranol, **301, 305**
Metabolism of drugs, 13–16, 13f–15f
  effect on drug elimination, 17, 17f
  kinetics, 13–14, 13f
  phase I reactions, 14–16, 14f, 15f
  phase II reactions, 16
Metals, heavy, 532–534, 533f
Metaproterenol, **77**

Metaraminol, 74
Metered dose inhalers, 322–323, 322f
Metformin, **293**
Methadone, **165**
Methamphetamine, 79, **121, 122**
Methanol, 531, 531f, 536
Methenamine, 394, **397,** 397f
Methicillin, **362,** 365
Methimazole, 282, 283
Methohexital, 135
Methotrexate, 394, 396, **461–464, 511**
  adverse effects, 463–464
  mechanism of action, 462, 462f
  pharmacokinetics, 463, 463f
  resistance, 462
  therapeutic uses, 462
Methoxamine, **77**
Methyl salicylate, 504
Methylcellulose, **338, 339**
α-Methyldopa, **226**
Methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 123, 537–538, 537f
Methylphenidate, **123–124**
Methylprednisolone, 314f, 323, 337, 497
Methylxanthines, 117–118
Metoclopramide, **337**
Metocurine, **61,** 62f
Metolazone, **268**
Metoprolol, **89,** 190, 190f, **204,** 211, 220
Metronidazole, 330, 350, 352, 383, **418–419,** 419f, 429
Metyrapone, **316**
MEVACOR. *See Lovastatin*
Mexiletine, **203**
MIACALCIN. *See Calcitonin*
Micafungin, **414**
MICARDIS. *See Telmisartan*
Michaelis-Menten kinetics, 13
Miconazole, **415**
MICRONASE. *See Glyburide*
Microtubule inhibitors, 476–477
MIDAMOR. *See Amiloride*
Midazolam, 137
Mifepristone (RU 486), **304,** 306, **317, 519**
Miglitol, **295**
Migraine headache, 524–526
  biologic basic, 525
  prophylaxis, 526, 527f
  symptomatic treatment, 525–526, 527f
  types, 524–525, 525f
Milrinone, **194**
Mineral oil, **339**
Minimum bactericidal concentration (MBC), 348f, 349
Minimum inhibitory concentration (MIC), 348f, 349
MINIPRESS. *See Prazosin*
MINOCIN. *See Minocycline*
Minoxidil, **226**
MINTEZOL. *See Thiabendazole*
MIRALAX. *See Polyethylene glycol*
MIRAPEX. *See Pramipexole*
Mirtazapine, 143, **145**
Misoprostol, 304, **334,** 334f, **519–520,** 520f
MIVACRON. *See Mivacurium*
Mivacurium, **61,** 62f
MOBIC. *See Meloxicam*
Modafinil, **122–123**
Molecular weight of drug, 350
Mometasone furoate, 2
MONISTAT IV. *See Miconazole*
Monoamine oxidase inhibitors, 99, 99f, 147–149, 148f
Monobactams, 369
Monoclonal antibodies
  anticancer therapy, 481–483
  conventions for naming, 494, 495f
MONOKET. *See Isosorbide mononitrate*
MONOPRIL. *See Fosinopril*
Montelukast, **324**
Morphine, 16, 106f, 137, **160–164**
  actions, 161–162, 161f
  adverse effects, 163, 164f
  drug interactions, 164, 165f
  mechanism of action, 160–161
  pharmacokinetics, 162–163, 165f
  pump delivery, 163f
  therapeutic uses, 162
  tolerance and dependence, 163–164
Morphine-6-glucuronide, 16
Motion sickness, 522
MOTRIN. *See Ibuprofen*
Mountain sickness, 272
Moxifloxacin, **388, 390, 391,** 405
Mucosal protective agents, 335
Muromonab-CD3, **495**
Muscarinic agonists and antagonists, 46–47
Muscarinic receptors, 46–47, 46f
Muscle contraction, cardiac, 184, 186, 186f
Muscle relaxants, preanesthesia, 128f, 129
MUSTARGEN. *See Mechlorethamine*
MYAMBUTOL. *See Ethambutol*
MYCAMINE. *See Micafungin*
MYCELEX. *See Clotrimazole*
Mycobacterium avium-intracellulare complex, 402, 405
Mycobacterium kansasii, 400, 402
Mycobacterium leprae, 405
Mycobacterium tuberculosis, 399–400, 402, 403
MYCOBUTIN. *See Rifabutin*
Mycophenolate mofetil (MMF), **494,** 494f
  enteric-coated, **494**
Mycoplasma pneumonia, 374f, 380f
Mycoses
  oral therapy, 407–414
  topical therapy, 414–415
MYCOSTATIN. See Nystatin
Myoclonic seizure, 173
MYSOLINE. *See Primidone*

N

Nabilone, **337**
Nabumetone, **508**
Nadolol, **88–89,** 526
Nafarelin, **278**
Nafcillin, **362,** 364
Nalbuphine, 159–160, **167**
Nalidixic acid, **388,** 397
Nalmefene, **169**
Naloxone, **168,** 168f
Naltrexone, **114, 168**
NAMENDA. *See Memantine*
NAPROSYN. *See Naproxen*
Naproxen sodium, **507**
Naratriptan, **526**
NARCAN. *See Naloxone*
Narcotic analgesics. *See* Opioid analgesics
NARDIL. *See Phenelzine*
NAROPIN. *See Ropivacaine*
NASACORT AQ. *See Triamcinolone*
NASONEX. *See Mometasone*
Nateglinide, **291–292,** 292f
NAVANE. *See Thiothixene*
NEBCIN. *See Tobramycin*
NEBUPENT. *See Pentamidine*
Nedocromil, **324–325,** 521
Nefazodone, **145**
Neisseria meningitidis, 348
Nelfinavir (NFV), **453**
Nematodes, chemotherapy, 431–432, 432f
NEMBUTAL. *See Pentobarbital*

NEO-SYNEPHRINE. *See Phenylephrine*
Neomycin, **378, 379**
NEORAL. *See Cyclosporine*
Neostigmine, **51,** 60, 61, 379
Nephrotic syndrome, 264
Nervous system, organization, 35–36, 36f
Neuraminidase inhibitors, 437–438, 438f
Neurodegenerative disease, 95–104
  Alzheimer's disease, 102–103
  amyotrophic lateral sclerosis, 103
  Parkinson's disease, 95–102
Neuroleptic malignant syndrome, 156
Neuroleptics, 151–158
  absorption and metabolism, 154–155
  actions, 152–154, 153f
  adverse effects, 155–156, 155f
  cautions and contraindications, 156–157
  maintenance treatment, 157, 157f
  mechanism of action, 152, 152f, 153f
  overview, 151, 151f
  therapeutic uses, 154, 154f, 157f
Neuromuscular blocking drugs, 59–64, 60f–63f
  depolarizing, 63–64, 63f
  nondepolarizing (competitive), 60–63, 60f
  onset and duration of action, 62f
  pharmacokinetics, 61f
NEURONTIN. *See Gabapentin*
Neurotransmission
  adrenergic neurons, 65–66, 67f
  autonomic nervous system, 39–41, 40f
  central nervous system, 93–95, 94f–95f
  cholinergic neurons, 43–46, 44f–45f
  somatic nervous system, 40f
Neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin, **289–290,** 289f, 290f
Nevirapine (NVP), **450,** 450f
NEXIUM. *See Esomeprazole*
Niacin (nicotinic acid), **255–256,** 256f
NIASPAN. *See Niacin*
Nicardipine, 213, 223, 227, 227f
Niclosamide, **434–435**
NICODERM. *See Nicotine patch*
NICORETTE. *See Nicotine gum*
Nicotine, **59, 118–119,** 118f, 119f
Nicotine gum, 119, 119f
Nicotine patch, 119, 119f
Nicotinic receptors, 26f, 27, 46f, 47
Nifedipine, **212,** 223
Nifurtimox, **427,** 427f
Nilutamide, 309, 480f, **481**
NIMBEX. *See Cisatracurium*
NIPRIDE. *See Sodium Nitroprusside*
Nisoldipine, 223
Nitazoxanide, 429
Nitrates, 210–211, 210f, 211f
Nitrendipine, 213
Nitric oxide (NO), 48, 230, 341
NITRO-DUR. *See Nitroglycerin*
Nitrofurantoin, **397**
Nitroglycerin, 2, 4, 209, **210–211,** 211f
NITROLINGUAL. *See Nitroglycerin*
Nitroprusside, 227, 227f, 538
NITROQUICK. *See Nitroglycerin*
Nitrosoureas, 474, 474f
NITROSTAT. *See Nitroglycerin*
Nitrous oxide, 48, 128, 130, 131, 132, **135,** 137, 230
Nizatidine, **330, 332,** 524
NIZORAL. *See Ketoconazole*
NMDA receptor antagonist, 103
NOLVADEX. *See Tamoxifen*
Non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs), 449–450, 450f
Nondepolarizing (competitive) neuromuscular blocking drugs, 60–63, 60f
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
  acetic acid derivatives, 507
  actions, 502–503, 503f, 504f
  celecoxib, 508–509
  fenamates, 507
  heteroaryl acetic acids, 508
  nabumetone, 508
  oxicam derivatives, 507
  propionic acid derivatives, 507
  salicylates, 502–506. *See also* Salicylates
  summary, 509f
NORCURON. *See Vecuronium*
NORDETTE. *See Ethinyl estradiol/levonorgestrel*
Norelgestromin, 305
Norepinephrine, 32, 68, 69, 70, 70f, **74–75,** 74f, 76, 78, 79, 84, 90, 91, 122
  in autonomic nervous system, 41
  potential fate, 66
  synthesis and release, 65–66, 67f
Norethindrone, **304, 305**
Norfloxacin, **388, 390**
Norgestimate, **304, 305**
Norgestrel, **304, 305**
NORMODYNE. *See Labetalol*
NOROXIN. *See Norfloxacin*
NORPACE. *See Disopyramide*
NORPRAMIN. *See Desipramine*
Nortriptyline, **146–147**
NORVASC. *See Amlodipine*
NORVIR. *See Ritonavir*
NOVOCAIN. *See Procaine*
NOVOLOG. *See Insulin aspart*
NOXAFIL. *See Posaconazole*
NUBAIN. *See Nalbuphine*
Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), 446–449, 447f–449f
NUVIGIL. *See Armodafinil*
Nystatin, **415**

O

Obesity, 345–346, 345f
Octreotide, 278
OCUFLOX. *See Ofloxacin*
Ofloxacin, **390, 391**
Olanzapine, **152–157,** 157f
Omalizumab, **324**
Omeprazole, 16, **332–333**
OMNICEF. *See Cefdinir*
Onchocerciasis, 433f
Ondansetron, **336–337**
Onychomycoses, 414–415
Opiate, 159
Opioid analgesics
  adverse effects, 164f
  comparison of efficacy and
    addiction/abuse potential, 161f
  intravenous anesthesia, 137
  mixed agonist-antagonists and
    partial agonists, 167
  moderate agonists, 166–167
  preanesthesia, 128, 128f
  strong agonists, 160–166
Opioid antagonists, 168–169, 168f
Opioid receptors, 159–160, 160f
Opioids, 159–170, 159f
Oral contraceptives, 305–306, 305f
Oral route of drug administration, 2, 2f, 22, 22f
Organophosphate insecticides, 531
ORENCIA. *See Abatacept*
Orlistat, **345–346,** 345f
ORTHOCLONE OKT3. *See Muromonab-CD3*

ORUDIS. *See Ketoprofen*
Oseltamivir, **437–438,** 438f
Osmotic diuretics, 272
Osmotic laxatives, 339
Osteoporosis, 316, 343–344, 343f, 344f
OVCON. *See Ethinyl estradiol/norethindrone*
Oxacillin, **362**
Oxaliplatin, **483**
Oxandrolone, **309**
Oxaprozin, **507**
Oxazepam, **108**
Oxcarbazepine, **178,** 181f
Oxicam derivatives, 507
Oxycodone, **166**
OXYCONTIN. *See Oxycodone*
Oxymetazoline, **76–77,** 327
Oxytocin, **279–280,** 279f

P

P450 system, 14–16, 15f
  inducers, 15, 15f, 403, 403f, 415, 415f
  inhibitors, 15–16, 411, 412f, 413
Pacemaker cells, 197
Paclitaxel, **476–477,** 477f
Paliperidone, 154
Palonesetron, **336–337**
PAMELOR. *See Nortriptyline*
Pamidronate, **343–344,** 344f
Pancuronium, **61,** 62f
Pantoprazole, **332–333**
PARACETAMOL. *See Acetaminophen*
Paragonimiasis, 434f
Paramethasone, 314f
Parasympathetic nervous system, 36, 37f, 38, 38f
Parathion, 52
Parenteral routes of drug administration, 2–3
Parkinsonism, secondary, 96
Parkinson's disease, 95–102
  etiology, 95–96, 96f
  pharmacotherapy, 94f, 96–102
  treatment strategy, 96
PARLODEL. *See Bromocriptine*
PARNATE. *See Tranylcypromine*
Paromomycin, **420**
Paroxetine, **142–144**
Partial agonists, 32–33, 32f
Partial seizures, 172
Passive diffusion, 4–5, 4f
PAXIL. *See Paroxetine*
Pegvisomant, 278
Penciclovir, **444–445,** 444f
D-Penicillamine, **512**
Penicillin-binding proteins, 360
Penicillin G, 8, 361f, **362,** 364, 365
Penicillin V, 361, 363
Penicillins, 2, 350, 360–365
  adverse reactions, 364–365, 365f
  antibacterial spectrum, 361–362, 361f, 362f
  antipseudomonal, 362, 362f
  antistaphylococcal, 362
  extended-spectrum, 362, 362f
  mechanism of action, 360, 360f
  natural, 361, 361f
  pharmacokinetics, 363–364, 364f
  plus aminoglycosides, 362
  resistance, 362–363
  stability to acid, 363f
  therapeutic index, 33f, 34
Penile erection
  dysfunction, 341–342, 342f, 343f
  mechanism, 341, 342f
PENTAM-300. *See Pentamidine*
Pentamidine isethionate, **426–427,** 426f
Pentazocine, **167**
Pentobarbital, **111–112,** 538
PENTOTHAL. *See Thiopental*
PEPCID. *See Famotidine*
Peptic ulcer disease, 329–335, 329f–330f
  antacids, 334–335
  antibiotics, 329–330, 330f
  antimuscarinic agents, 334
  histamine (H$_2$) receptor antagonists, 330–332, 332f, 524
  mucosal protective agents, 335
  NSAIDs and, 503
  prostaglandins, 334, 334f, 520
  proton pump inhibitors, 332–333
PEPTO-BISMOL. *See Bismuth subsalicylate*
Peripheral nervous system, 35, 36f
Peroxisome proliferator–activated receptors (PPARs), 256
PERSANTINE. *See Dipyridamole*
Pesticides, 531–532, 532f
PETHIDINE. *See Meperidine*
pH, effect on drug absorption, 5–6, 5f, 6f
Pharmacodynamics
  graded dose-response relationships, 30–33, 30f–33f
  therapeutic index, 33–34, 33f
Pharmacokinetics, 1–24
  absorption, 4–7, 4f–6f
  bioavailability, 7–8, 7f
  continuous administration, 18–22, 19f–22f
  distribution, 8–9, 8f
  drug-protein binding, 12–13, 12f
  elimination, 16–18, 16f–17f
  fixed-dose/fixed-time-interval regimens, 21–22, 21f, 22f
  intravenous infusion, 19–21, 19f, 20f
  metabolism, 13–16, 13f–15f
  overview, 1, 1f
  routes of administration, 1–4, 2f
  volume of distribution, 9–12, 9f–11f
Phase I metabolism, 14–16, 14f, 15f
Phase II metabolism, 16
Phencyclidine (PCP, angel dust), **126**
Phenelzine, 99, **147–149**
PHENERGAN. *See Promethazine*
Phenobarbital, 15, 17, 106f, **111–112, 178,** 419
Phenothiazines, 50, 96, 336
Phenoxybenzamine, 26, **83–84,** 84f
Phentermine, **345**
Phentolamine, **84,** 148, 538
Phenylephrine, 31–32, 56, 57, 70, 70f, **77,** 133, 326–327
Phenytoin, **178–179,** 179f, 181f, 383, 396, 401
Phosphodiesterase inhibitors
  for erectile dysfunction, 341–342, 342f, 343f
  for heart failure, 194
PHOSPHOLINE IODIDE. *See Echothiophate*
Physiologic antagonism, 32
Physostigmine, **50,** 58
Phytonadione (*vitamin K$_1$*), **245**
POLOCAINE. *See Mepivacaine*
Pilocarpine, 25, **49–50,** 49f, 272
Pimozide, 154
Pindolol, **89–90,** 211
Pinworm disease, 433f
Pioglitazone, **294–295**
Piperacillin, **362,** 362f, 363
Piperacillin/tazobactam, 362, 363
Pipercuronium, 62f
Pirbuterol, **77–78,** 321
Pirenzepine, 47, 56
Piroxicam, **507**
PITOCIN. *See Oxytocin*
Pituitary hormones
  anterior, 275–279, 276f

  posterior, 279–280
PLAQUENIL. *See Hydroxychloroquine*
Plasma compartment, 9
Plasmodium falciparum, 421–422, 421f
  chloroquine-resistant, 424
Plasmodium malariae, 421
Plasmodium ovale, 421, 422
Plasmodium vivax, 421, 422
Platelet activation, 230f, 231, 232f
Platelet adhesion, 230f, 231
Platelet aggregation, 230f, 231–232, 232f
Platelet aggregation inhibitors, 232–235, 232f–234f
Platelet response to vascular injury, 229–232, 230f–232f
Platinum coordination complexes, 483–484
PLAVIX. *See Clopidogrel*
PLENDIL. *See Felodipine*
Pneumococcal pneumonia, 361f
Pneumocystis jiroveci pneumonia, 396f
Poisoning. *See* Toxins
Polyclonal antibodies, 494
Polyethylene glycol (PEG), **339**
Posaconazole, **413,** 413f
Post-antibiotic effect (PAE), 353
Postcoital contraception, 306, 306f
Postganglionic neurons, 36, 36f
Postmenopausal hormone therapy, 300–301, 301f
Potassium-sparing diuretics, 220, 270–271, 270f
Potency, 30, 30f
Pralidoxime (PAM), 52, 52f, 536
Pramipexole, **101,** 102f
Pramlintide, 287, **290–291**
PRANDIN. *See Repaglinide*
PRAVACHOL. *See Pravastatin*
Pravastatin, 16, **253–255,** 255f
Praziquantel, **432, 434**
Prazosin, 32, **84–85,** 148, 225
Preanesthetic medications, 128, 128f
Prednisolone, 314f, 315, 497
Prednisone, 314f, 315, 316, 323
  anticancer therapy, **478,** 478f
  immunosuppressive therapy, 497
Pregabalin, **179,** 181f
Preganglionic neurons, 36, 36f
Pregnancy
  antimicrobial therapy, 351, 351f
  epilepsy, 180
PREMARIN. *See Estrogen*
Premenstrual edema, 264
PREVACID. *See Lansoprazole*
PREVEON. *See Adefovir*
PRILOSEC. *See Omeprazole*
PRIMACOR. *See Milrinone*
Primaquine, **422,** 422f
PRIMAXIN. *See Imipenem/cilastatin*
Primidone, **179,** 181f
PRINCIPEN. *See Ampicillin*
PRINIVIL. *See Lisinopril*
Prinzmetal angina, 210, 212f
Probenecid, 263, 267, 364, 443, **517**
Procainamide, **202**
Procaine, 16, 139, 139f
Procaine penicillin G, **363**
PROCANBID. *See Procainamide*
Procarbazine, **486**
PROCARDIA XL. *See Nifedipine*
Prochlorperazine, **336**
PROCRIT. *See Erythropoietin*
Procyclidine, **102**
Progestin implants, 306
Progestin intrauterine device, 306
Progestin-only oral contraceptives, 305–306
Progestins, 303–304, 303f, 304f, 480
PROGRAF. *See Tacrolimus*
Prolactin, 279
PROLIXIN. *See Fluphenazine*
Promethazine, 154, **523**
PRONESTYL. *See Procainamide*
Propafenone, **204**
Propionic acid derivatives, 507
Propofol, **138–139**
Propoxyphene hydrochloride, **166–167**
Propoxyphene napsylate, **166**
Propoxyphene napsylate/acetaminophen, **166**
Propranolol, 7, **86–88,** 121, **204,** 211, 220, 221, 283, 526
  actions, 86–87, 87f
  adverse effects, 88, 88f
  drug interactions, 88
  therapeutic uses, 87–88
Propylthiouracil (PTU), 282, 283
PROSCAR. *See Finasteride*
Prostacyclin, 230
Prostaglandins, 39, 500–501
  actions, 501
  functions, 501
  as local mediators, 500
  peptic ulcer disease, 334, 334f
  synthesis, 500–501, 500f, 501f
  therapeutic uses, 519–520, 520f
Prostatic hyperplasia, benign, 309f
Protamine, 32
Protamine sulfate, **245**
Protease inhibitors, 451–454, 451f–453f, 455f
Protein synthesis inhibitors, 373–386
  aminoglycosides, 377–379
  chloramphenicol, 382–383
  clindamycin, 383
  glycylcyclines, 376–377
  linezolid, 385
  macrolides, 379–382
  overview, 373, 373f
  quinupristin/dalfopristin, 384–385
  tetracyclines, 373–376
Proton pump inhibitors, 332–333
PROTONIX. *See Pantoprazole*
PROTOPAM. *See Pralidoxime*
PROVENTIL. *See Albuterol*
PROVERA. *See Medroxyprogesterone*
PROVIGIL. *See Modafinil*
Proximal convoluted tubule, 261–263, 262f, 263f
Proximal tubular secretion, 17
PROZAC. *See Fluoxetine*
Pseudoephedrine, **79**
Pseudomonas aeruginosa infection, 377f
Psychomotor stimulants, 117–124, 118f–123f
Psyllium, **339**
PULMICORT. *See Budesonide*
Pulmonary disease, chronic obstructive, 319, 325–326, 326f
PURINETHOL. *See 6-Mercaptopurine (6-MP)*
Pyrantel pamoate, **431**
Pyrazinamide, 403, **403,** 403f, 404f
Pyrethroids, 531–532
Pyridostigmine, **51,** 60, 61
Pyridoxine (vitamin B_6), 98, 99f, 401
Pyrimethamine, 394, **425,** 429

Q

QT prolongation, drug-induced, 201
Quantal dose-response relationships, 33–34, 33f
QUELICIN. *See Succinylcholine*
QUESTRAN. *See Cholestyramine*
Quetiapine, **152–157,** 157f
QUINAGLUTE. *See Quinidine*
QUINIDEX. *See Quinidine*
Quinidine, 168, **201–202, 424**
Quinine, **424**
Quinolones. *See* Fluoroquinolones

Quinupristin/dalfopristin, 370, **384–385,** 384f

R

Rabeprazole, **332–333**
Raloxifene, **302–303,** 302f, 344
Ramelteon, **113**
Ramipril, **188–189**
Ranitidine, **330, 332,** 524
RAPAMUNE. *See Sirolimus*
Rapamycin, 492
Rasagiline, **99**
RAZADYNE. *See Galantamine*
REBETOL. *See Ribavirin*
Receptors, 26–29
  chemistry, 26
  desensitization, 29, 29f
  families, 26f–28f, 27–28
  importance of concept, 29
  membrane, 39, 41
  overview, 25–26, 25f
  spare, 29
RECLAST. *See Zoledronic acid*
Rectal route of drug administration, 4
Reentry, 199, 199f
Reflex arcs, 38, 39f
REFLUDAN. *See Lepirudin*
REGITINE. *See Phentolamine*
REGLAN. *See Metoclopramide*
RELAFEN. *See Nabumetone*
RELENZA. *See Zanamivir*
RELPAX. *See Eletriptan*
REMERON. *See Mirtazapine*
REMICADE. *See Infliximab*
Remifentanil, 137, **166**
Renin-angiotensin-aldosterone system, 216, 217f
Renin-angiotensin system, in heart failure, 186–187
Renin-angiotensin system inhibitors, 187–189
Renin inhibitors, 223
REOPRO. *See Abciximab*
Repaglinide, **291–292,** 292f
REQUIP. *See Ropinirole*
RESCRIPTOR. *See Delavirdine*
Reserpine, **90**
Respiratory infections, 396f
  resistant, 389f
  viral, 437–440, 438f–440f
Respiratory syncytial virus (RSV) infection, 437–440
Respiratory system, drugs affecting, 319–328, 319f
"Rest and digest" situations, 38, 38f
RESTORIL. *See Temazepam*
RETAVASE. *See Reteplase*
Reteplase, 243
RETROVIR. *See Zidovudine*
REVEX. *See Nalmefene*
Reye's syndrome, 506
Rheumatoid arthritis. *See* Antirheumatic agents
Rhinitis, allergic, 319, 326–327, 327f
RHINOCORT AQUA. *See Budesonide*
Ribavirin, **439–440,** 439f, 440f
Rifabutin, **403**
RIFADIN. *See Rifampin*
Rifampin, 15, 110, 113, **399,** 401, **402–403,** 402f, 403f, 404f, 411
Rifapentine, **403**
Riluzole, **103**
Rimantadine, **438–439,** 438f, 439f
Rimonabant, **126**
Risedronate, **343–344,** 344f
RISPERDAL. *See Risperidone*
Risperidone, **152–157,** 157f
RITALIN HCl. *See Methylphenidate*
Ritonavir, 16, **452**
RITUXAN. *See Rituximab*
Rituximab, **482–483, 514–515**
Rivastigmine, **51, 102–103**
River blindness, 433f
Rizatriptan, **526**
ROCEPHIN. *See Ceftriaxone*
Rocky Mountain spotted fever, 374f
Rocuronium, **61,** 62f
Rodenticides, 532
Rofecoxib, 501
ROGAINE. *See Minoxidil*
ROMAZICON. *See Flumazenil*
Ropinirole, **101,** 102f
Ropivacaine, 139
Rosiglitazone maleate, **294–295**
Rosuvastatin, **253–255,** 255f
Rotenone, 532, 532f
Rotigotine, **101,** 102f
Roundworm disease, 433f
Routes of drug administration, 1–4, 2f
ROXICODONE. *See Oxycodone*
ROZEREM. *See Ramelteon*
RYTHMOL. *See Propafenone*

S

SALAGEN. *See Pilocarpine*
Salicylates, 502–506
  actions, 502–503, 503f, 504f
  adverse effects, 505–506
  drug interactions, 506, 506f
  mechanism of action, 502, 502f
  pharmacokinetics, 504–505, 505f
  therapeutic uses, 504
  toxicity, 505f, 506
Salicylic acid, 504
Salicylism, 506
Saline laxatives, 339
Salmeterol, **78,** 322, 325, 326
SANCTURA. *See Trospium*
SANDIMMUNE. *See Cyclosporine*
Saquinavir (SQV), **452**
Schistosomiasis, 434f
Schizonticides
  blood, 422–425, 423f, 424f
  tissue, 422, 422f
Schizophrenia, 151
Scopolamine, 4, **58,** 58f
Secobarbital, **111–112**
SECONAL. *See Secobarbital*
Second messengers, 27–28, 41–42, 41f
SECTRAL. *See Acebutolol*
Seizures. *See* Epilepsy
Selective estrogen receptor modulators (SERMs), 302–303, 302f, 344
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), 142–144, 144f
Selegiline (deprenyl), **99,** 99f, **147–149**
Senna, **338–339**
SENSORCAINE. *See Bupivacaine*
SERAX. *See Oxazepam*
SERENTIL. *See Mesoridazine*
SEREVENT. *See Salmeterol*
SEROQUEL. *See Quetiapine*
Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, 144–145, 145f
5-HT$_3$ Serotonin-receptor blockers, antiemetic properties, 336–337
Serotonin reuptake inhibitors, selective, 142–144, 144f
Sertraline, **142–144**
Sevoflurane, 129, 131, **134**
Sibutramine, **345,** 345f
Sickle cell disease, 247, 247f
Sildenafil, 28, 143, 211, **341–342,** 342f, 343f
Silica, 535
SILVADENE. *See Silver Sulfadiazine*
Silver sulfadiazine, **393**
Simple partial seizures, 172
SIMULECT. *See Basiliximab*
Simvastatin, **253–255,** 254f, 255f, 259
SINEMET. *See Carbidopa/levodopa*
SINEQUAN. *See Doxepin*
SINGULAIR. *See Montelukast*

Sirolimus, **492–493,** 492f
Sitagliptin, **295–296**
SKELID. *See Tiludronate*
SLO-BID. *See Theophylline*
Sodium bicarbonate, 17, 123, 334, 335
Sodium-calcium exchange, 184, 186f
Sodium nitrite, 535–536
Sodium nitroprusside, 227, 227f
Sodium phosphate, **339**
Sodium stibogluconate, **428,** 428f
Sodium thiosulfate, 227, 227f, 536
Solubility, bioavailability and, 7
Somatic nervous system, 39, 40f
Somatostatin, **278**
Somatotropin, **277–278**
Somatrem, 278
Somnifacients, 522
SONATA. *See Zaleplon*
Sotalol, **205,** 206f
Spacer, metered dose inhalers, 323, 323f
Spare receptors, 29
SPIRIVA. *See Tiotropium bromide*
Spironolactone, **194,** 220, 267, **270–271,** 313, **317**
SPORANOX. *See Itraconazole*
STADOL. *See Butorphanol*
STALEVO. *See Carbidopa/levodopa/entacapone*
Staphylococcus aureus, 353, 353f
STARLIX. *See Nateglinide*
Statins, 253–255, 254f, 255f
Status epilepticus, 173
Stavudine (d4T), **448**
Steady-state concentration of drugs, 19–22, 19f–22f
STELAZINE. *See Trifluoperazine*
Steroid hormones, 28, 299–310
  androgens, 307–309, 307f–309f
  anticancer therapy, 477–481, 478f
  contraceptives, 305–307, 305f
  estrogens, 299–302, 301f–303f
  progestins, 303–304, 303f, 304f
  selective estrogen receptor modulators, 302–303, 302f
Steroids. *See* Corticosteroids
Stibogluconate, **428,** 428f
Stool softeners, 339
STRATTERA. *See Atomoxetine*
Street designer drugs, 537–538, 537f
Streptococcus agalactiae (Group B), 348
Streptococcus pneumoniae, 348
Streptococcus pyogenes, 348
Streptokinase, 242, 243f, **244,** 244f, 245f
Streptomycin, **377,** 377f, **379, 404**
Stress ulcers, 331
Strongyloidiasis, 433f
Subcutaneous route of drug administration, 3
SUBLIMAZE. *See Fentanyl*
Sublingual route of drug administration, 2
SUBOXONE. *See Buprenorphine/naloxone*
Substance P/neurokinin-1-receptor blockers, 337
Substantia nigra, 96, 96f
SUBUTEX. *See Buprenorphine*
Succimer, 536
Succinylcholine, 62f, **63–64,** 63f, 133
SUFENTA. *See Sufentanil*
Sufentanil, 137, **166**
SULAR. *See Nisoldipine*
Sulbactam, **369**
Sulcralfate, **335**
Sulfadiazine, **392, 393,** 429
Sulfamethoxazole, **393**
Sulfamethoxazole/trimethoprim, 392f, **395–396,** 395f, 396f
SULFAMYLON. *See Mafenide*
Sulfasalazine, **393, 512**
Sulfinpyrazone, **517**
Sulfisoxazole, **393**
Sulfonamides, 12, 392–394
  adverse effects, 393–394, 393f, 394f
  antibacterial spectrum, 392
  mechanism of action, 392
  pharmacokinetics, 393, 393f
  resistance, 392–393
Sulfonylureas, 291, 292f, 293f
Sulindac, **507**
Sumatriptan, **526**
SUMYCIN. *See Tetracycline*
Superinfections, 357
SUPRANE. *See Desflurane*
Supraventricular tachycardia, 198f
SUPRAX. *See Cefixime*
Suramin, **427–428**
Susceptibility testing, antimicrobial, 348–349, 349f
SUSTIVA. *See Efavirenz*
SYMLIN. *See Pramlintide*
SYMMETREL. *See Amantadine*
Sympathetic nervous system
  blood pressure, 216, 217f
  effects of stimulation, 37, 37f
  functions, 37–38, 37f, 38f
  in heart failure, 186, 187f
Sympathetic neurons, 36
Synaptic potentials
  combined effects, 95
  excitatory, 94, 94f
  inhibitory, 94–95, 95f
SYNERCID. *See Quinupristin/dalfopristin*
SYNTHROID. *See Levothyroxine*
Syphilis, 361f, 380f
Systolic failure, 187

T

Tachycardia
  supraventricular, 198f
  ventricular, 198f
Tachyphylaxis, 29
Tacrine, **51, 102–103**
Tacrolimus, **491–492,** 491f, 492f
Tadalafil, 143, **341–342,** 342f, 343f
Taeniasis, 435f
TAGAMET. *See Cimetidine*
TALWIN. *See Pentazocine*
TAMBOCOR. *See Flecainide*
TAMIFLU. *See Oseltamivir*
Tamoxifen, **302,** 302f, **478–479,** 478f, 479f
Tamsulosin, 68, **84–85,** 225
TAPAZOLE. *See Methimazole*
Tardive dyskinesia, 156
TASMAR. *See Tolcapone*
Taxol, **476–477,** 477f
Tazobactam, **369**
TEGRETOL. *See Carbamazepine*
TEKTURNA. *See Aliskiren*
Telbivudine, **442**
Telithromycin, **379–382,** 381f
Temazepam, **108**
Temozolomide, **475**
Teniposide, **485**
Tenofovir, **448,** 448f
TENORMIN. *See Atenolol*
TENUATE. *See Diethylpropion*
TERAZOL. *See Terconazole*
Terazosin, **84–85,** 225
Terbinafine, **414–415,** 414f
Terbutaline, **77–78,** 321
Terconazole, **415**
Teriparatide, **344**
Testosterone, **307,** 307f, **308–309,** 308f
Tetracaine, 139, 139f
Tetracycline, 330, 351, 354, 354f, 373–376
Tetrahydrocannabinol, **125–126,** 125f
Theobromine, **117**

Theophylline, 16, **117, 324,** 391, 441
Therapeutic equivalence, 8
Therapeutic index, 33–34, 33f
Thiabendazole, **432**
Thiazide diuretics, 219, 219f, 265–268
  actions, 265–266, 266f
  adverse effects, 267–268, 268f
  mechanism of action, 265
  pharmacokinetics, 267
  therapeutic uses, 266–267
Thiazide-like analogs, 268
Thiazolidinediones, 294–295
6-Thioguanine (*6-TG*), **465**
Thiopental, 8, 10, **111–112,** 129, 130, **135, 137,** 137f
Thioridazine, **152–157,** 157f
Thombus, versus embolus, 229
THORAZINE. *See Chlorpromazine*
Threadworm disease, 433f
Thrombin, 230–231
Thrombin inhibitors, 236–240, 236f–239f
Thrombocytopenia, heparin-induced, 239
Thrombolytic therapy, 242–244, 242f–245f
Thrombosis, heparin-induced, 238
Thrombotic disorders, 229
Thromboxane A_2, 230–231
Thromboxanes, 230–231
Thyrotoxicosis, 282
Thyroid hormones, 280–283, 281f, 282f
Thyroid-stimulating hormone (TSH), 280–281, 281f
Thyroid storm, 283
Thyroxine (T_4), **280–283,** 281f
Tiagabine, **179,** 181f
TIAZAC. *See Diltiazem*
Ticarcillin, **362,** 362f, 363, 365
Ticarcillin/clavulanate, 362, 363
TICLID. *See Ticlopidine*
Ticlopidine, **233–234,** 233f
TIKOSYN. *See Dofetilide*
TILADE. *See Nedocromil*
Tiludronate, **343–344,** 344f
Time dependent (concentration-independent) killing, 352–353
TIMENTIN. *See Ticarcillin/clavulanate*
Timolol, 50, **88–89,** 527f
TIMOPTIC. *See Timolol*
TINDAMAX. *See Tinidazole*
Tinidazole, **419,** 429
Tiotropium bromide, 325
Tipranavir (*TPV*), **454**
Tirofiban, **234–235,** 234f
Tissue-type plasminogen activators (tPA). *See Alteplase*
Tobramycin, 61, **377,** 377f, **378**
TOBREX. *See Tobramycin*
Tocainide, **203**
TOFRANIL. *See Imipramine*
Tolbutamide, **291,** 292f, 293f, 383, 394
Tolcapone, **99–100**
Tolmetin, **508**
Toluene, 531
Tonic-clonic seizure, 173
TOPAMAX. *See Topiramate*
Topical route of drug administration, 4
Topiramate, **179–180,** 181f
Topoisomerases, 387, 388f
Topotecan, **484–485,** 484f
TOPROL-XL. *See Metoprolol*
TORADOL. *See Ketorolac*
Toremifene, **303**
Torsades de pointes, 201
Torsemide, **268–270**
Tositumomab, 481
Total body clearance, 18
Total body water, 10
Toxicology, 529–539
Toxins
  actions, 529–530, 529f
  alcohols, 531, 531f
  antidotes, 535–536, 535f
  aromatic hydrocarbons, 530–531
  designer and street drugs, 537–538, 537f
  gases and inhaled particles, 534–535, 534f
  halogenated hydrocarbons, 530, 530f
  heavy metals, 532–534, 533f
  pesticides, 531–532, 532f
  rodenticides, 532
  target tissues, 529
Toxoplasmosis, 429
Tramadol, **168**
TRANDATE. *See Labetalol*
Tranexamic acid, **245**
Tranquilizers, major. *See* Neuroleptics
TRANSDERM-NITRO. *See Nitroglycerin*
TRANSDERM SCOP. *See Scopolamine*
Transdermal contraceptive patch, 305
Transdermal route of drug administration, 4
Transpeptidase inhibition, 360
TRANXENE. *See Clorazepate*
Tranylcypromine, **147–149**
Trastuzumab, **481–482**
TRASYLOL. *See Aprotinin*
Trazodone, **145**
Trematodes, chemotherapy, 432, 434, 434f
TRI-LEVLIN. *See Ethinyl estradiol*
TRI-NORINYL. *See Ethinyl estradiol*
Triamcinolone, 314f, 315, 327
Triamterene, 220, 267, **271**
Triazolam, **108, 109**
Trichinosis, 433f
Trichuriasis, 433f
TRICOR. *See Fenofibrate*
Tricyclic antidepressants, 50, 145–147, 146f–147f
Trifluridine, **446**
Trihexyphenidyl, **102**
Triiodothyronine (*T3*), **280–283,** 281f
TRILEPTAL. *See Oxcarbazepine*
Trilostane, **317**
Trimethaphan, **59**
Trimethoprim, 25, **394–395,** 394f
Trimethoprim/sulfamethoxazole, 392f, **395–396,** 395f, 396f
Trimipramine, **145–147**
TRIMOX. *See Amoxicillin*
Triptans, 526, 527f
Troglitazone, **294**
Tropicamide, 4, 56, 57, **58**
Trypanosomiasis, 425–428
Tuberculosis, 399–405
  chemotherapy, 400–405
  drug resistance strategies, 399–400, 400f
Tubocurarine, 47, 51, **60, 61,** 62f, **63**
Tularemia, 377f
Tumor
  anticancer drug-induced, 461
  growth rate, 458, 460f
  susceptibility to anticancer drugs, 458, 459f
Tumor cells, pharmacologic sanctuaries, 459
Tumor necrosis factor inhibitors, 512–515, 513f
TYGACIL. *See Tigecycline*
TYLENOL. *See Acetaminophen*
Tyramine, **78,** 148
Tyrosine kinase activity, 28

U

Ulcers
  peptic. *See* Peptic ulcer disease
  stress, 331

ULTANE. *See Sevoflurane*
ULTIVA. *See Remifentanil*
ULTRACET. *See Tramadol/acetaminophen*
ULTRAM. *See Tramadol*
UNASYN. *See Ampicillin/sulbactam*
UNIVASC. *See Moexipril*
Urea, 272
  Uric acid, elevated
    diuretic-induced, 267, 269
    in gout, 515, 515f
Uricosuric agents, 516, 517
Urinary tract antiseptic/antimicrobial, 397, 397f
Urinary tract infections, 389f, 396f
Urofollitropin, **279**

V

Vagal nerve stimulation, for epilepsy, 180, 180f
Vaginal ring, 305
Valacyclovir, **442–443**
Valdecoxib, 501
Valganciclovir, **444**
VALIUM. *See Diazepam*
Valproic acid, 149, **176–177**, 181f
Valsartan, 223
VALTREX. *See Valacyclovir*
VANCOCIN. See Vancomycin
Vancomycin, 352, 354, **369–370**, 370f, 371f, 383
Vardenafil, 143, **341–342**, 342f, 343f
Varenicline, **119**
Vascular injury, platelet response, 229–232, 230f–232f
Vasodilators, direct, 190, 226
Vasopressin, 279f, **280**
Vasospastic angina, 210, 212f
VASOTEC. *See Enalapril*
Vecuronium, **61**, 62f
VEETIDS. *See Penicillin V*
Venlafaxine, **144**
Venous thrombosis, 229
VENTOLIN. *See Albuterol*
Ventricular function curves, in heart failure, 192f
Ventricular tachycardia, 198f
VEPESID. *See Etoposide*
Verapamil, **206–207, 212**, 213, 223, 527f
VERELAN. *See Verapamil*
VERMOX. *See Mebendazole*
VFEND. *See Voriconazole*
VIAGRA. *See Sildenafil*
VIBRAMYCIN. *See Doxycycline*
Vidarabine, **445**
VIDEX. *See Didanosine*
VIGAMOX. *See Moxifloxacin*
Vinblastine, **475–476**, 476f
Vinca alkaloids, 476
Vincristine, **475–476**, 476f
VIRACEPT. *See Nelfinavir*
Viral infections, chemotherapy, 437–456. *See also* Antiviral drugs
Viral uncoating inhibitors, 438–439, 438f, 439f
VIRAMUNE. *See Nevirapine*
VIRAZOLE. *See Ribavirin*
VIREAD. *See Tenofovir*
VIROPTIC. *See Trifluridine*
VISKEN. *See Pindolol*
VISTARIL. *See Hydroxyzine*
VISTIDE. *See Cidofovir*
Vitamin B_6 *(pyridoxine)*, 98, 99f, 401
Vitamin B_{12} *(cyanocobalamin)*, 246–247
Vitamin K_1 *(phytonadione)*, **245**
Vitamin K antagonists, 240–242, 240f, 242f
VITRASERT. *See Ganciclovir*
VIVACTIL. *See Protriptyline*
VOLTAREN. *See Diclofenac*
Volume of distribution, 9–12
  apparent, 10–12, 10f, 11f
  water compartments, 9–10
Voriconazole, **412–413**, 413f
VYTORIN. *See Simvastatin/ezetimibe*
VYVANSE. *See Lisdexamfetamine*

W

Warfarin, 12, 15, 16, **240–242**, 240f, 242f, 391, 394, 396
  adverse effects, 241–242
  drug interactions, 242, 242f, 377, 383
  mechanism of action, 240–241, 240f
  pharmacokinetics, 241
  therapeutic index, 33–34, 33f
  therapeutic uses, 241
Wash-in, alveolar, 131
Wash-out, 132
Water compartments, 9–10
WELCHOL. *See Colesevelam*
WELLBUTRIN SR. *See Bupropion*
Whipworm disease, 433f

X

XANAX. *See Alprazolam*
XELODA. *See Capecitabine*
XENICAL. *See Orlistat*
XOLAIR. *See Omalizumab*
XYLOCAINE. *See Lidocaine*
XYZAL. *See Levocetirizine*

Y

Yohimbine, **85**

Z

Zafirlukast, **324**
Zalcitabine (ddC), **449**
Zaleplon, 108, **113**
Zanamivir, **437–438**, 438f
ZANTAC. *See Ranitidine*
ZAROXOLYN. *See Metolazone*
ZEGERID. *See Omeprazole/sodium bicarbonate*
ZEMURON. *See Rocuronium*
ZENAPAX. *See Daclizumab*
ZERIT. *See Stavudine*
Zero-order kinetics of drug metabolism, 13–14
ZESTRIL. *See Lisinopril*
ZETIA. *See Ezetimibe*
ZIAGEN. *See Abacavir*
Zidovudine (AZT), 409, 441, **447–448**, 447f
Zileuton, **324**
ZINACEF. *See Cefuroxime sodium*
Zinc insulin, **289**
Ziprasidone, **152–157**, 157f
ZITHROMAX. *See Azithromycin*
ZOCOR. *See Simvastatin*
ZOFRAN. *See Ondansetron*
ZOLADEX. *See Goserelin*
Zoledronic acid, **343–344**, 344f
Zollinger-Ellison syndrome, 333, 334
Zolmitriptan, **526**
ZOLOFT. *See Sertraline*
Zolpidem, 108, **112–113**
ZOMETA. *See Zoledronic acid*
ZOMIG. *See Zolmitriptan*
ZONEGRAN. *See Zonisamide*
Zonisamide, **180**, 181f
ZOSYN. *See Piperacillin/tazobactam*
ZOVIRAX. *See Acyclovir*
ZYFLO. *See Zileuton*
ZYPREXA. *See Olanzapine*
ZYRTEC. *See Cetirizine*
ZYBAN. *See Bupropion*
ZYVOX. *See Linezolid*

Figure Sources

Figure 1.23 modified from H. P. Range and M. M. Dale, Pharmacology, Churchill Livingstone (1987).

Figures 6.9, 6.11 and 6.11 modified from Allwood, Cobbold and Ginsburg, British Medical Bulletin 19:132 (1963).

Figure 8.14, modified from R. Young, American Family Physician, 59:2155 (1999).

Figure 9.5 modified from A. Kales, Excertpa Medical Congress Series 899:149 (1989).

Figure 9.6 from data of E. C. Dimitrion, A. J. Parashos, J. S. Giouzepas, Drug Invest. 4:316 (1992).

Figure 10.5 modified from N. L. Benowitz, Science 319:1318 (1988).

Figure 16.6 data from Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, N. Engl. J. Med. 316:80 (1988).

Figure 16.7 modified from the Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), Lancet 353:2001 (1999).

Figure 16.12 modified from M. Jessup, and S Brozena, N. Engl. J. Med. 348: 2007 (2003).

Figure 16.13 modified from T.B Young, M. Gheorghiade, and B. F. Uretsky, J. Am. Coll Cardiol. 32:686 (1998).

Figure 17.3 modified from J. A. Beven and J. H. Thompson, Essentials of Pharmacology, Harper and Row (1983).

Figure 17.9 modified from J. W. Mason, N. Engl. J. Med., 329:452 (1993).

Figure 19.5 modified from B. J. Materson, Drug Therapy, November p. 157 (1985).

Figure 20.8, modified from D. J. Schneider, P. B. Tracy, and B. E. Sobel, Hospital Practice, May 15, (1998), p. 107.

Figure 20.15, Effects of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists on the incidence of death or nonfatal myocardial infarction followingpercutaneous transluminal coronary angioplasty. [Note: Data are from several studies; thus reported incidence of complicationswith standard therapy is not the same for each drug.] data from D.A. Vorchheimer, J. J. Badimon, and V. Fuster, Journal American Medical Association 281: 1407 (1999).

Figure 21.6. Modified from M. K. S. Leow, C. L. Addy, and C. S. Mantzoros. J. Clin. Endocrinol. Metab., 88:1961 (2003).

Figure 21.7, modified from Knopp, R. H., N. Engl. J. Med. 341:498 (1999).

Figures 21.10 modified from R. H. Knopp, Hospital Practice 23:22 (1988).

Figures 23.2 modified from B. G. Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange (1987).

Figure 24.5 modified from M. C. Riddle, Postgraduate Med. 92:89 (1992).

Figure 24.7 modified from I. R. Hirsch, N. Engl. J. Med. 352:174 (2005).

Figure 24.9 modified from O. B Crofford, Ann. Rev. Medicine 46:267 (1995).

Figures 25.6 and 25.7 modified from D. R. Mishell, Jr., N. Engl. J. Med. 320:777 (1989).

Figure 25.8 modified from M. Polaneczky, G. S. Slap, C.F. Forke, A. R. Rappaport, and S. Sondheimer, N. Engl. J. Med 331:1201 (1994).

Figure 25.9 modified from A. S. Dobs, A. W. Meikle, S. Arver, S. W. Sanders, Ki. E. Caramelli and N. A. Mazer. J. Clin Endo & Met: 84:3469 (1999).

Figure 25.10 modified from J. D. McConnell, C. G. Roehrborn, O. M Bautista. N. Engl. J. Med. 349:2387 (2003).

Figure 28.2 modified from D. Cave, Hospital Practice, Sept 30, 1992.

Figure 28.6 modified from F. E. Silverstein, D. Y. Graham, J. R. Senior. Ann. Intern. Med 123:241 (1995).

Figure 28.7 modified from S. M. Grunberg and P. J. Hesketh, N. Engl. J. Med. 329: 1790 (1993).

Figures 28.9, 28.10 from data of S. Bilgrami and B. G. Fallon, Postgraduate Medicine, 94:55 (1993).

Figure 29.5 photo from Jordan, V. C., Scientific American, October, p. 60 (1998).

Figure 34.4 modified from data of D. A. Evans, K. A. Maley and V. A. McRusick, British Medical Journal 2:485 (1960).

Figure 34.5 modified from data of Neuvonen, P. J., Kivisto, K. T., and Lehto, P. Clin. Pharm Therap., 50: 499 (1991).

Figure 38.3 modified from R. Dolin, Science 227:1296 (1985).

Figure 38.15 modified from Balfour, H. H., N. Engl. J. Med. 340:1255 (1999).

Figure 39.5 modified from N. Kartner and V. Ling. Scientific American, March (1989).

Figure 42.9 modified from D. D. Dubose, A. C. Cutlip, and W. D. Cutlip. American Family Medicine 51:1498 (1995).